



Università degli Studi di Pisa
Facoltà di Ingegneria
Dipartimento di Ingegneria Meccanica, Nucleare e della Produzione
Dottorato in Sicurezza Nucleare e Industriale

TESI DI DOTTORATO

L'USO DEL GADOLINIO NELLA NCT

XIX CICLO

Candidato: **Domenico Bufalino**

Tutori: **Prof. Nicola Cerullo, Prof. Giorgio Curzio**

Anno Accademico 2006/2007

INDICE

INDICE.....	2
Capitolo 1- Introduzione.....	4
1.1. La Neutron Capture Therapy	4
1.2. La BNCT	5
1.3. L'utilizzo del gadolinio nella NCT	7
PARTE PRIMA – IL GADOLINIO E LA GDNCT.....	9
Capitolo 2 - Stato dell'arte della GdNCT	9
2.1. Le terre rare ed il gadolinio.....	9
2.2. Studi sull'impiego del gadolinio nella NCT a livello internazionale	17
2.3. Studi in vitro dell' <i>uptake</i> nel nucleo delle cellule.....	17
2.4. Studi su cavia di laboratorio	18
2.5. Valutazione computazionale delle dosi con calcoli trasportistici	19
2.6. Studi fisico - nucleari	20
2.7. Combinazione GdNCT – BNCT.....	21
2.8. Applicazione ad altri tipi di patologie.....	21
2.9. Progettazione di nuovi farmaci.....	22
2.10. Cenno sull'attività pregressa presso il DIMNP.....	27
Capitolo 3 - Esame della eventuale tossicità del gadolinio	29
3.1. Tossicità dello ione Gd^{3+}	29
3.2. Effetti citofisiologici	31
3.3. Tossicità dei mezzi di contrasto paramagnetici per Risonanza Magnetica	32
PARTE SECONDA- FISICA DELLA GDNCT	41
Capitolo 4 - Analisi del tasso di reazione	41
4.1. Spettro neutronico.....	41
4.2. Esame e scelta della sorgente neutronica	44
Capitolo 5 - Analisi dell'emissione gamma	50
Capitolo 6 - Analisi dell'emissione elettronica	52
PARTE TERZA – DOSIMETRIA COMPUTAZIONALE NELLA GDNCT	56
Capitolo 7 - Introduzione alla macrodosimetria, alla microdosimetria e alla nanodosimetria.....	56
7.1. I campi di radiazioni ionizzanti.....	56
7.2. Interazione dei fotoni con la materia	57
7.3. Interazione dei neutroni con la materia.....	59
7.4. Interazione degli elettroni con la materia.....	60
7.5. Grandezze dosimetriche.....	62
7.6. Microdosimetria	74
7.7. Utilizzo di metodi Monte Carlo in microdosimetria	78
7.8. La nanodosimetria	84
7.9. Fattori di qualità ed efficacia biologica relativa.....	85
7.10. Considerazioni di radiobiologia	90
7.11. Danni al DNA	97
Capitolo 8 - Analisi e definizione dei codici di calcolo (MCNP - PENELOPE).....	101
8.1 Generalità.....	101
8.2. Il codice MCNP	102
8.3. Il codice PENELOPE	106
Capitolo 9 - Esperienza dell'Università di Milano	113
9.1. Dosimetria “in-phantom” sperimentale	113
9.2. Calcoli Montecarlo di flusso e di dose.....	116
PARTE QUARTA – APPLICAZIONE DELLA CATTURA NEUTRONICA DA PARTE DEL GD ALLA TERAPIA	118
Capitolo 10 - Il piano di trattamento.....	118
10.1. Criteri informativi.....	118
10.2. Il problema della localizzazione del gadolinio	120
10.3. Il metodo di calcolo	128
Capitolo 11 - Calcoli di macrodosimetria.....	132
11.1. La valutazione del danno al tessuto sano	132
11.2. La determinazione delle dosi fisiche in un caso tipico	136
Capitolo 12 - Calcoli di nanodosimetria	139
12.1. Valutazione della lineal energy e dell'RBE.....	139

12.2. Determinazione della quantità di gadolinio ai fini dell'efficacia della terapia	142
12.3. Analisi del deposito dell'energia nel DNA al variare dell'energia dell'elettrone emesso	143
Capitolo 13 - Esecuzione di simulazioni e valutazione delle dosi	145
13.1. Considerazioni generali	145
13.2. Caso A (distribuzione del Gd usando il Gd-DTPA; caso "realistico")	145
13.3. Caso B (Uso del "motexafin gadolinium"; Gd presente solo nel tumore,)	146
13.4. Caso C (Caso B con irraggiamento stereotattico)	148
Capitolo 14 - Conclusioni e possibili sviluppi futuri	150
14.1. Conclusioni	150
14.2. Prospettive future.....	151
APPENDICI	152
Appendice 1 – Schede informative sui farmaci	152
A1.1. Scheda informativa su Magnevist® (Schering)	152
A1.2. Scheda informativa su Gadovist® (Schering).....	156
A1.3. Scheda informativa su Multihance® (Bracco).....	159
A1.4. Scheda informativa su Omniscan® (Nycomed).....	163
A1.5. Scheda informativa su Prohance® (Bracco)	166
A1.6. Scheda informativa su Xcytrin® (Pharmacyclics).....	169
Appendice 2 – Calcolo dello spettro degli elettroni.....	171
A2.1. Calcolo con il programma IMRDEC	171
A2.2. Calcolo dei Coefficienti di Conversione con BrIcc	185
A2.3. Spettro degli elettroni e dei fotoni.....	193
Appendice 3 – Approccio allo studio del danno biologico basato sull'analisi della struttura delle tracce	204
A3.1. Modello basato sull'analisi della frequenza della deposizione di energia nel bersaglio	204
A3.2. Modello basato sull'analisi dei segmenti di traccia attraversanti il bersaglio	206
A3.3. Modello adottato nel codice PARTRAC.....	209
A3.4. Modello che include anche la rappresentazione dello stadio chimico	210
A3.5. Confronto tra diversi codici per l'analisi della struttura della traccia	212
Appendice 4 – Materiali utilizzati nel codice MCNP per le analisi macroscopiche	214
Appendice 5 – Subroutines usate per il codice PENELOPE	216
Appendice 6 – La nuova terapia GdSSR con luce di sincrotrone	223
Appendice 7 – Considerazioni sull'utilizzo di liposomi per il trattamento del GBM	226
Ringraziamenti.....	230
BIBLIOGRAFIA	231
GLOSSARIO.....	266

Capitolo 1- Introduzione

1.1. La Neutron Capture Therapy

Nel 1936, solo quattro anni dopo la scoperta del neutrone da parte di J. Chadwick, fu G. L. Locher a ipotizzare per la prima volta la possibilità di poter eseguire una terapia per cattura neutronica. Citiamo le sue parole [7]:

“In particolare esistono le possibilità di introdurre piccole quantità di forti assorbitori neutronici in regioni dove si desidera liberare energia di ionizzazione (un semplice esempio potrebbe essere costituito dall'iniettare un composto solubile e non tossico di boro, litio, gadolinio od oro all'interno di un cancro superficiale, seguito da bombardamento con neutroni termici)”.

Il metodo, noto come NCT (Neutron Capture Therapy), si basa sulla reazione che avviene quando un isotopo stabile di una sostanza assorbitrice di neutroni presente nelle cellule tumorali viene irradiata con neutroni termici: come effetto di questa reazione si ha l'emissione di radiazioni di vario tipo a seconda dell'atomo di partenza.

Tra le sostanze che potevano essere utilizzate lo stesso Locher prese in considerazione anche il gadolinio, che presenta la più elevata sezione d'urto per cattura dei neutroni termici tra gli isotopi non radioattivi. La tab. 1.1 elenca i nuclidi¹ che possono essere presi in considerazione per la NCT in quanto caratterizzati da elevati valori della sezione d'urto di cattura per neutroni termici.

Nuclide	Interazione	Sezione d'urto σ_{th} (b)	Nuclide	Interazione	Sezione d'urto σ_{th} (b)
He ³	(n,p)	5333	Gd ¹⁵⁵	(n, γ)	60900
Li ⁶	(n, α)	941	Gd ¹⁵⁷	(n, γ)	254000
B ¹⁰	(n, α)	3838	Hf ¹⁷⁴	(n, γ)	561
Cd ¹¹³	(n, γ)	20600	Hg ¹⁹⁹	(n, γ)	2150
Xe ^{135*}	(n, γ)	2720000	U ^{235*}	(n,f)	681
Sm ¹⁴⁹	(n, γ)	40140	Pu ^{241*}	(n,f)	1380
Eu ¹⁵¹	(n, γ)	9200	Am ^{242*}	(n)	8000

Tab. 1.1 – Nuclidi che possono essere presi in considerazione nella NCT, in quanto dotati di elevati valori della sezione d'urto di assorbimento per i neutroni termici.

Nella pratica tuttavia non fu possibile all'epoca effettuare ricerche su questo tipo di terapia e bisognò attendere il 1951, quando W. H. Sweet suggerì la possibilità di utilizzare la NCT per la cura di tumori cerebrali, ed in particolare per la cura di un tumore particolarmente maligno e difficile da curare quale il glioblastoma multiforme (GBM)².

¹ Il simbolo * indica i nuclidi radioattivi

² Il glioblastoma multiforme (GBM) è di gran lunga il tumore più comune e più maligno dei tumori della glia. Colpisce soprattutto gli adulti, ed è localizzato con maggiore frequenza negli emisferi cerebrali; meno frequentemente può localizzarsi nel tronco cerebrale o nella colonna spinale. Le metastasi extracraniche sono rare. Il trattamento dei glioblastomi con le conoscenze attuali è

1.2. La BNCT

Tra i molti nuclidi che presentano notevole sezione d'urto la scelta iniziale (da parte di Sweet) è caduta proprio sul B^{10} che, irradiato con neutroni termici, dà luogo ad una reazione di cattura ed il nucleo composto B^{11} così formatosi, subisce immediatamente una vera e propria “fissione”, spezzandosi in una particella alfa e uno ione litio (Li^7) ad alta energia. Inoltre poiché questo isotopo presenta una serie di caratteristiche utili:

- è un isotopo non radioattivo e facilmente disponibile;
- la chimica del boro è abbastanza ben conosciuta e ciò permette di incorporare specie al boro in innumerevoli tipologie di composti e già il gruppo di ricerca di Sweet dimostrò che certi composti del boro andavano selettivamente a concentrarsi nei tessuti malati;
- le particelle emesse presentano un LET³ particolarmente alto;
- i prodotti di fissione sono assorbiti in un raggio medio di $5\div 9\text{ }\mu\text{m}$, tale valore è inferiore rispetto al diametro medio delle cellule tumorali.

Nonostante le sezioni d'urto degli elementi normalmente presenti nei tessuti siano di ordini di grandezza inferiori rispetto a quelli del B^{10} , due di questi, idrogeno ed azoto, sono presenti in concentrazioni tali da contribuire comunque all'assorbimento totale dei neutroni. Questo impone che la concentrazione di boro nelle cellule tumorali sia la più alta possibile.

BNCT è quindi l'acronimo correntemente usato per indicare la Boron Neutron Capture Therapy, un particolare trattamento terapeutico contro alcune forme di insorgenza tumorale. Sperimentata inizialmente in Giappone e negli Stati Uniti, essa ha trovato recentemente applicazione anche in Europa, sia presso il centro EU-JRC in Olanda, sia in Finlandia ed in Svezia nel trattamento di due forme estremamente letali di cancro al cervello: l'astrocitoma anaplastico ed il GBM, che uccide negli USA circa 6000 persone ogni anno. In figura 1.1 è riportato il meccanismo di funzionamento della BNCT.

solamente palliativo ed include la chirurgia, la radioterapia e la chemioterapia. La prognosi rimane tuttora infausta e senza terapia la sopravvivenza non va oltre i tre mesi. Pazienti trattati con terapie “ottimali” (resezione chirurgica, radioterapia e chemioterapia) hanno una sopravvivenza media di 12 mesi, con meno del 10% che sopravvive oltre i 5 anni

³ Linear Energy Transfer

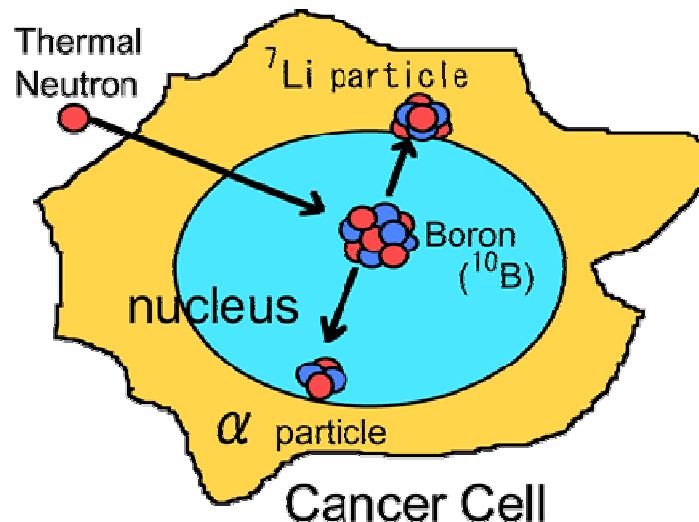


Fig. 1.1 – Meccanismo di funzionamento della BNCT

Storicamente, due progetti di ricerca finalizzati alla messa a punto di un metodo BNCT furono avviati rispettivamente presso il Brookhaven National Laboratory (BNL), nel biennio 1951÷1952, e presso il Massachusetts's Institute of Technology, nel biennio 1961÷1962.

Entrambi questi progetti non diedero risultati positivi. Le motivazioni del fallimento furono chiare solo in seguito:

1. I neutroni termici, infatti, sono attenuati rapidamente dai tessuti e quindi la tecnica è adatta solo quando il tumore non è ad una profondità superiore a 3÷4 cm, questo ha come conseguenza che solo tumori superficiali possono essere curati con BNCT
2. Il composto di boro utilizzato non riusciva a venire sufficientemente concentrato nel tessuto tumorale; infatti aspetto fondamentale di questa cura è la necessità che, all'interno delle cellule tumorali, venga ad esserci una concentrazione di boro molto più alta rispetto a quella presente nei tessuti non malati.

I primi risultati incoraggianti vennero a partire dal 1986 da uno studio condotto in Giappone da Hatanaka sulla cura del glioma (nome dato genericamente al tumore del cervello), e da Mishima in relazione alla cura del melanoma.

In particolare la terapia, proposta da Hatanaka, consisteva, in generale, in questa procedura:

1. Un composto chimico che trasporta il boro nelle cellule del cervello è iniettato nel paziente; differenti tipi di composto sono stati utilizzati finora, ma i più diffusi sono il BSH (borocaptate sodium) e il BPA (p-boronophenylalanine)
2. Un flusso neutronico di appropriate caratteristiche (fluenza e spettro) è inviato sul cervello del paziente, tenendo conto del fatto che non è possibile mantenere il composto di boro nel cervello (e non nel sangue) in opportune concentrazioni per molto tempo; è stato dimostrato che è possibile ottenere una ripartizione (rapporto fra la concentrazione nel tumore e nel sangue) di circa 3:1
3. Durante l'irraggiamento, i nuclei dell'atomo di B^{10} soggetti all'interazione con un neutrone termico subiscono il fenomeno di fissione nucleare; il processo termina con l'emissione di due frammenti: una particella α e un nucleo di Li^7 ; nel 94% delle reazioni sono presenti anche dei raggi γ

Tuttavia la quasi totalità dei pazienti che pure hanno ottenuto un beneficio da questa terapia si riaggrava dopo un tempo più o meno lungo. Questa situazione è dovuta al fatto

che in alcune cellule tumorali (quiescent cells) non si verifica l'“uptake” del boro e d'altra parte il rilascio dei prodotti della reazione del boro e quindi l'assorbimento della radiazione (dose) avviene solo nelle cellule dove esso è presente.

Attualmente la quasi totalità degli approcci clinici è basata sul B^{10} (BNCT) e principalmente focalizzata sul GBM. Esiste anche un filone di ricerca sul trattamento di altri tipi di tumori, in particolare del fegato [355, 356, 357, 358].

Lo schema generale di trattamento clinico, nel caso in cui la sorgente di neutroni sia un acceleratore, è riportato in fig. 1.2.

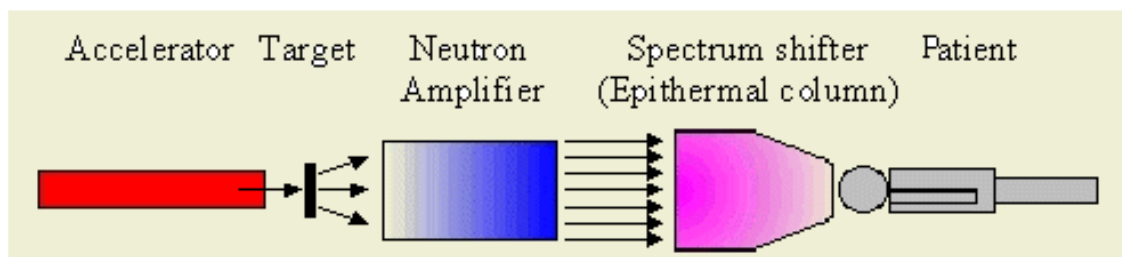
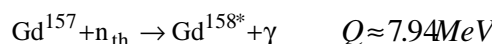


Fig. 1.2 – Schema generale di trattamento clinico in ospedale con utilizzo di sorgente neutronica da acceleratore

1.3. L'utilizzo del gadolinio nella NCT

Oltre al boro fu proposto nel 1956 anche il Li^6 , sempre da Sweet, e più recentemente l' U^{235} (Da Shih e Brugger nel 1992). Tuttavia tali proposte non hanno avuto sviluppi ulteriori. Invece, nonostante sia il più efficace assorbitore di neutroni a causa della sua sezione d'urto, il Gd^{157} , già proposto da Locher, per lungo tempo non è stato preso in considerazione in quanto i gamma originati dalla reazione (n,γ) non sono ad alto LET come lo sono invece i frammenti della fissione del boro.

Le reazioni di assorbimento neutronico nel gadolinio producono uno spettro abbastanza vasto di raggi gamma di elevata energia, raggi X e, cosa inizialmente sottovalutata, elettroni di conversione ed Auger. I valori di Q per queste reazioni vanno da 5.6 MeV a 8.6 MeV, a seconda dell'isotopo considerato. La maggior quantità di energia è da attribuirsi ai raggi gamma, che hanno i maggiori cammini liberi medi. Una quantità di energia molto piccola (dell'ordine delle decine di keV) è da attribuirsi agli elettroni (IC ed Auger). La reazione del Gd^{157} quando viene bombardato da neutroni termici è



Quando avviene questa reazione il Gd^{158*} eccitato produce, nel 69% dei casi, elettroni di conversione interna (compresi nel range energetico tra 79 keV e 6.9 MeV) i quali lasciano delle vacanze negli orbitali elettronici le quali a loro volta si diseccitano emettendo raggi X o elettroni Auger (con energie che vanno da qualche eV ad alcune decine di keV).

Come già detto, inizialmente l'impiego di gadolinio nella NCT fu accantonato. Tuttavia nel 1988 Martin ed altri [12] hanno suggerito di guardare ad un altro aspetto della reazione di cattura neutronica da parte del Gd^{157} , e cioè alla produzione di elettroni Auger conseguenti alla conversione interna, dotati di range di assorbimento ancora più piccoli, addirittura a livello molecolare. Questo suggerimento ha spalancato nuove prospettive sull'uso del

gadolinio nella NCT. Gli elettroni Auger indotti dai gamma possono incrementare l'RBE effettivo e sostanzialmente migliorare il suo effetto terapeutico totale. Gli studi di Martin indicano che gli ioni di Gd^{+++} si legano al DNA e in seguito a irraggiamento neutronico sono state osservate delle doppie rotture in miscele di plasmid DNA e in $GdCl_3$. Un più elevato livello di DSB (*double-strand breaks*) fu ottenuto con un arricchimento del 79.9% di Gd^{157} piuttosto che con il Gd naturale. Questo effetto è stato attribuito alle interazioni degli elettroni Auger con il DNA. Ciò indica che l'RBE della GdNCT potrebbe essere maggiore di 1 se ioni di Gd^{157} potessero essere distribuiti omogeneamente nel tumore. Poiché, come si è detto, il range degli elettroni Auger (caratterizzati da elevato LET) è a livello molecolare; per essere efficace il gadolinio si deve localizzare proprio nella molecola bersaglio, cioè nel DNA. Il nuovo approccio alla NCT sfruttante il Gd è anche citato da Allen (che aveva collaborato con Martin) nel 1989 tra le ricerche sulla NCT condotte in Australia.

Sulla base degli studi di Martin, nel 1992 Shih e Brugger dell'Università di Missouri (gli stessi che nello stesso anno avevano anche esaminato la possibilità di usare l' U^{235}) hanno studiato anche il Gd e sono arrivati alla conclusione di proporlo espressamente come agente per la NCT [5, 6]. Questa nuova tecnica (GdNCT) è stata subito oggetto di altri studi.

I calcoli Montecarlo eseguiti da Shih e Brugger hanno fornito indicazioni che con 250 ppm di Gd^{157} nel tumore la NCT può rilasciare 2000 cGy ad un tumore con diametro di 2 cm e maggiore se sottoposto ad una fluenza di neutroni termici di $5 \cdot 10^{12}$ n/cm². Shih e Brugger hanno anche dato qualche suggerimento su quali sostanze potrebbero essere impiegate, ed hanno proposto l'impiego di agenti di contrasto per la MRI (come il Gd-DTPA) per raggiungere elevate concentrazioni di gadolinio nel tumore. Hanno infine verificato questi calcoli eseguendo misure di dose su fantocci utilizzando films e TLD. Gli stessi Shih e Brugger, sempre nel 1992, hanno anche proposto di combinare la GdNCT alla brachiterapia, concetto che è stato ripreso da altri qualche anno dopo, ma sul quale le ricerche sono comunque state scarse. Infine Laster ed altri [21] hanno rilevato un incremento di morte cellulare di un fattore due in cellule V79 (cellule animali da laboratorio) trattate con una porfirina a base di Gd rispetto a cellule trattate con $^{10}BOPP$, quando entrambe erano irraggiate con lo stesso fascio neutronico ad una stessa concentrazione di boro. Laster concluse che questo effetto era dovuto agli elettroni Auger e agli elettroni di conversione.

Anche nella presente tesi viene studiato l'utilizzo del gadolinio nella NCT. Essa consta di tre parti.

Nella prima parte, dopo un esame dello stato dell'arte a livello internazionale (evidenziando anche l'attività svolta ed i risultati conseguiti presso il DIMNP) viene esaminato nel dettaglio il meccanismo di azione del gadolinio nella NCT. Viene inoltre affrontato il problema della tossicità del gadolinio e dei suoi composti.

Nella seconda parte si analizzano gli strumenti necessari per la determinazione delle dosi, e cioè: lo spettro più conveniente per i neutroni al quale deve essere esposto il paziente per ottimizzare l'effetto della terapia, la definizione dell'emissione degli elettroni a seguito di reazione di cattura neutronica da parte del gadolinio e l'individuazione dei codici di calcolo adatti e disponibili.

Nella terza parte viene studiata la GdNCT dal punto di vista della macrodosimetria, della microdosimetria e della nanodosimetria.

PARTE PRIMA – IL GADOLINIO E LA GDNCT

Capitolo 2 - Stato dell'arte della GdNCT

2.1. Le terre rare ed il gadolinio

Il gadolinio è un metallo delle cosiddette *terre rare* (gruppo dei lantanidi). Il nome deriva dal minerale gadolinite (fig. 2.1), nel quale è stato trovato, e che a sua volta era stato chiamato così in onore del chimico finlandese “Johan Gadolin” studioso delle terre rare. L'elemento fu scoperto nel 1886 dal chimico svizzero Jean-Charles Galissard de Marignac, il quale produsse un ossido bianco che chiamò Y in un minerale di samarskite. Sempre nel 1886 il chimico francese Paul-Emile Lecoq de Boisbaudran diede il nome gadolinio a questo Y [2].



Fig. 2.1 - Gadolinite

Nella fig. 2.2 è mostrata la posizione delle terre rare nella tabella periodica degli elementi. Il numero atomico del gadolinio è 64 ed il simbolo chimico è Gd. E' al quarantesimo posto per abbondanza sulla crosta terrestre, di aspetto argenteo brillante, è un metallo ferromagnetico e sovente lo si trova nella monazite. E' duttile e malleabile. Cristallizza a temperatura ambiente in una forma α esagonale compatta, scaldato a 1508 K si trasforma in una forma cristallina β cubica a corpo centrato.

Rare Earth Elements														Y 39				
La 57	Ce 58	Pr 59	Nd 60	Pm 61	Sm 62	Eu 63	Gd 64	Tb 65	Dy 66	Ho 67	Er 68	Tm 69	Yb 70	Lu 71				
Lanthanides																		
H																	He	
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne	
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar	
K	Ca		Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
Rb	Sr		Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
Cs	Ba		Lu	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
Fr	Ra	An	Lr															

Fig. 2.2 – Le terre rare nella tavola periodica degli elementi

Negli ultimi venti anni sono state introdotte nuove tecnologie in vari settori industriali (tra i quali quello metallurgico, quello ottico e quello elettronico), che hanno determinato un incremento dell'utilizzo dei composti dei vari lantanidi, i quali sono dotati di speciali proprietà (non solo nucleari ma anche metallurgiche, chimiche, catalitiche, elettriche, magnetiche e ottiche), e tra questi composti sono compresi quelli del gadolinio.

Le applicazioni delle terre rare vanno da quelle più elementari (pietrine per accendisigari e prodotti per la pulizia dei vetri) a quelle high-tech (fosfori per schermi televisivi a colori e display a cristalli liquidi, lampade fluorescenti più efficienti, laser, fibre ottiche, magneti, batterie, refrigerazione magnetica) e futuristiche (superconduttività ad elevate temperature, trasporto ed immagazzinamento dell'idrogeno per applicazioni energetiche). Alcuni lantanidi come il gadolinio sono utilizzati anche per produrre leghe di acciai speciali. Neodimio, samario, cerio e disprosio entrano nella composizione dei magneti permanenti. Lantanio e cerio sono ottimi catalizzatori e il cerio è fondamentale nelle marmitte catalitiche.

Il gadolinio e le altre terre rare sono contenuti soprattutto nelle monaziti (fig. 2.3). Inoltre, oltre che nella gadolinite il gadolinio è anche nei minerali denominati caysichite, churchite, lepersonnite, mineevite, pyatenkoite, schuilingite e synchysite.



Fig. 2.3 - Monazite

Questi minerali, insieme ad altri che contengono le terre rare in buona percentuale sono abbondanti in USA e in India, ma è soprattutto la Cina a detenere le maggiori riserve mondiali, cinque volte il resto del mondo messo insieme. L'attività estrattiva delle terre rare è andata aumentando (come mostrato nella fig. 2.4).

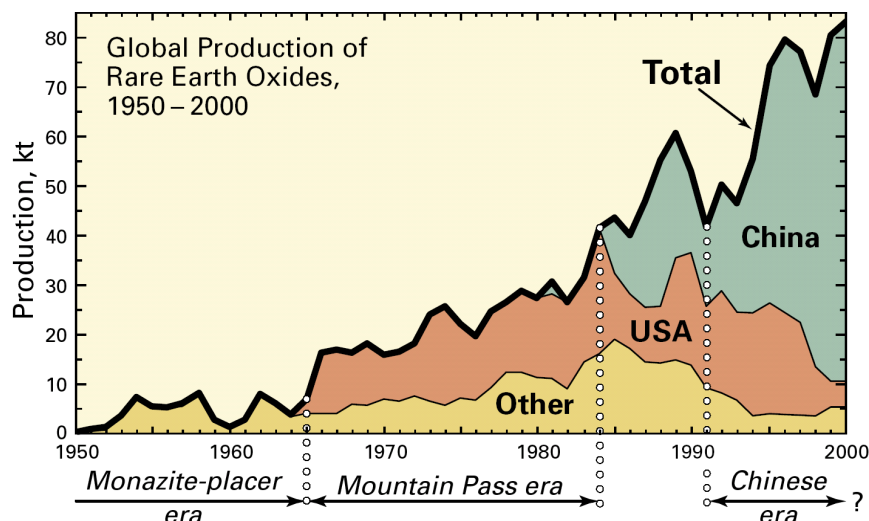


Fig. 2.4 – Produzione globale di ossidi di terre rare negli anni 1950-2000

Si tenga presente che a dispetto del termine “terre rare” i lantanidi non sono poi così rari (salvo il tulio, il terbio ed il lutezio): tutti insieme costituiscono lo 0,006 per cento della crosta terrestre (il solo cerio è lo 0,0043) e sono quindi più abbondanti di elementi comuni come lo stagno (0,0035 per cento) e il piombo (0,0018). Benché concentrati in alcuni minerali specifici, essi sono distribuiti in tracce un po' dovunque e in quasi tutti i terreni se ne può trovare la presenza, anche se di pochi microgrammi per grammo. Nella figura 2.5 è mostrata infatti l'abbondanza relativa dei vari elementi nella crosta terrestre. Nella figura sono diversamente colorati i costituenti delle rocce, le terre rare e gli elementi più rari (tra i quali i metalli preziosi sono evidenziati in corsivo). In grassetto sono evidenziati i metalli con le maggiori applicazioni industriali.

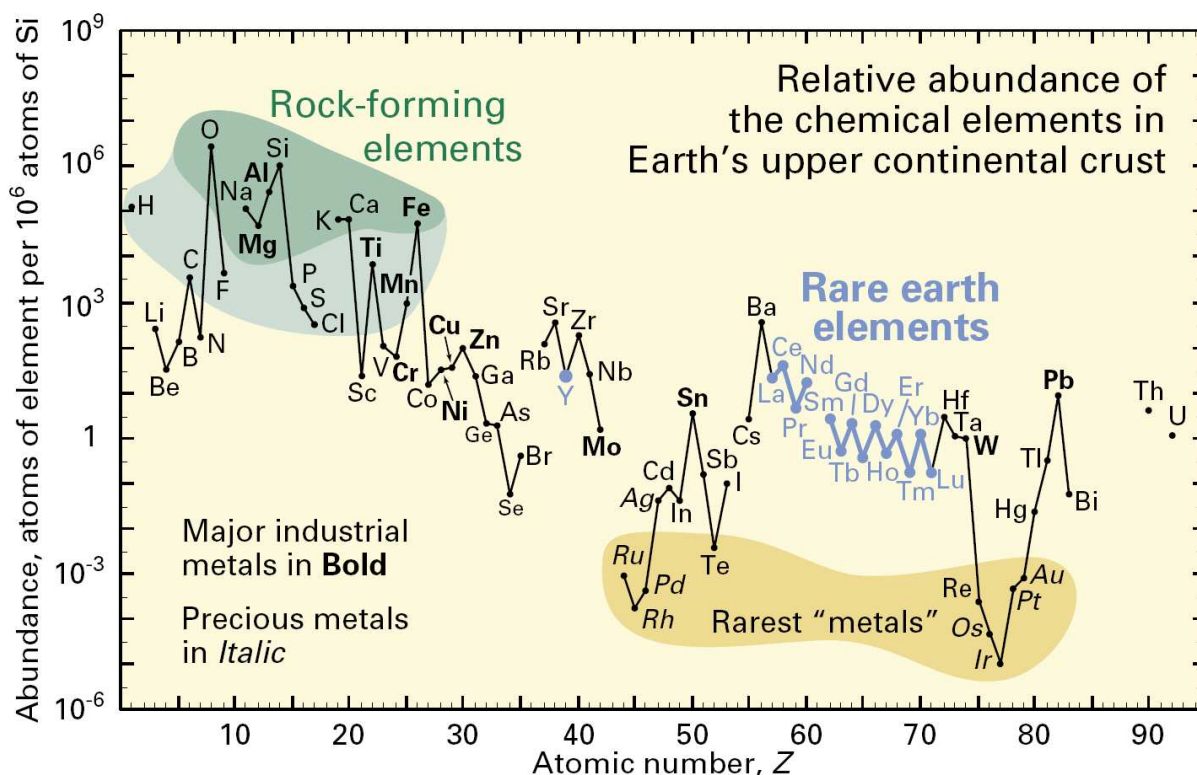


Fig. 2.5 – Abbondanza relativa degli elementi chimici nella crosta continentale superiore della Terra

E' stato poi provato che il rapporto fra le loro quantità è costante in campioni minerali della stessa zona ma varia in modo significativo tra quelli di diversa origine. Per esempio il rapporto tra il lantanio ed il lutezio vale 180 in un terreno costiero e 104 in uno montano; quello tra samario ed europio è 6 in un suolo alluvionale e 2 in zona montagnosa. Questa peculiarità si può sfruttare come tracciante del movimento dei materiali, attuali come del passato. E' possibile in questo modo eseguire particolari indagini storiche ed archeologiche.

Uno dei processi classici di separazione delle terre rare è quello per cristallizzazione frazionata come sali doppi e per riduzione [3]. Il gadolinio è poi preparato per riduzione del cloruro anidro o meglio del fluoruro con calcio in atmosfera di argo; il metallo (fig. 2.6) può poi essere rifuso a 1500 °C sotto vuoto.

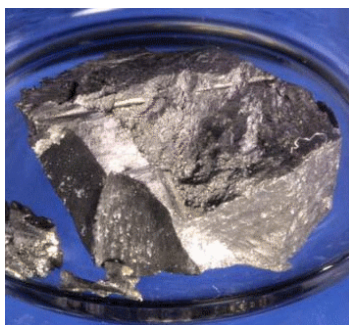


Fig. 2.6 – Un campione di gadolinio metallico (le dimensioni reali sono intorno al mezzo centimetro), purezza 99.85%

Nella tab. 2.1 sono riportati i prezzi degli ossidi delle terre rare nel 2002. Alcuni costano alcune decine di dollari per chilogrammo mentre altri (come lo scandio, il lutezio e il tulio) arrivano a costare diverse migliaia di dollari per chilogrammo. Il gadolinio si pone ad un livello intermedio con un prezzo nel 2002 di 130 dollari per chilogrammo di ossido.

Product (oxide)	Purity (percentage)	Standard package quantity (kilograms)	Price (dollars per kilogram)
Cerium	96.00	25	19.20
Do.	99.50	900	31.50
Dysprosium	99.00	3	120.00
Erbium	96.00	2	155.00
Europium	99.99	1	990.00 ¹
Gadolinium	99.99	3	130.00
Holmium	99.90	10	440.00 ²
Lanthanum	99.99	25	23.00
Lutetium	99.99	2	3,500.00
Neodymium	95.00	20	28.50
Praseodymium	96.00	20	36.80
Samarium	99.90	25	360.00
Do.	99.99	25	435.00
Scandium	99.99	1	6,000.00
Terbium	99.99	5	535.00
Thulium	99.90	5	2,300.00
Ytterbium	99.00	10	340.00
Yttrium	99.99	50	88.00

¹Price for quantity greater than 40 kilograms is \$900.00 per kilogram.

²Price for quantity less than 10 kilograms is \$485.00 per kilogram.

Tab. 2.1 - Prezzi delle terre rare nel 2002 (source: Rhodia Electronics & Catalysis, Inc)

La produzione di questi elementi è importante per lo sviluppo ed è destinata ad aumentare. La prossima applicazione high-tech che deve ancora giungere a maturazione è la refrigerazione magnetica [79]. Tutti e sei gli ioni dei lantanidi dal Gd^{3+} al Tm^{3+} hanno momenti magnetici estremamente elevati in modo insolito a causa dei numerosi elettroni non appaiati presenti. Una lega recentemente sviluppata, $Gd_5(Si_2Ge_2)$, con un “gigante effetto magneto-calorico” a temperature vicine a quelle ambientali, permetterà alla refrigerazione magnetica di essere competitiva riguardo a quella convenzionale basata su cicli refrigeranti a gas. Questo nuovo tipo di refrigerazione è considerata più efficiente di quella tradizionale e non richiede l'utilizzo di fluidi refrigeranti infiammabili o tossici, né danneggia lo strato di ozono o contribuisce al riscaldamento globale della Terra.

Limitando l'esame al solo gadolinio, si può dire che, a differenza degli altri lantanidi, esso è relativamente stabile all'aria, purché secco. In presenza di umidità, si copre rapidamente del proprio ossido che, scrostandosi, espone all'attacco nuove superfici di metallo vivo. Reagisce lentamente con l'acqua e si scioglie negli acidi diluiti.

I primi studi su questo elemento cominciarono subito dopo la scoperta del neutrone. Infatti il ^{157}Gd ha la più alta sezione di cattura nei confronti dei neutroni termici rispetto ad ogni altro isotopo ed elemento. Questo giustifica i numerosi studi che sono stati portati avanti in questo campo. In ambito fisico-nucleare il gadolinio è utilizzato principalmente nei reattori nucleari come materiale assorbitore nelle barre di controllo, come veleno bruciabile. Trova impiego anche in sistemi di spegnimento di emergenza in reattori nucleari, in special modo in reattori di tipo CANDU.

Il gadolinio diventa superconduttore a temperature inferiori a 1,083 K. È fortemente magnetico a temperatura ambiente ed è l'unico metallo non appartenente al gruppo dei metalli di transizione a mostrare proprietà magnetiche. Lo ione Gd^{3+} è paramagnetico, perché ha 7 e^- spaiati nell'orbitale 4f (il che rende conto della sensazionale stabilità dello ione), è quindi usato in soluzione, complessato da leganti ciclici poliamminopolicarbossilici, come mezzo di contrasto intravenoso nell'imaging a risonanza magnetica a scopo diagnostico⁴. L'elevato momento magnetico del gadolinio e la sua bassa temperatura di Curie - vicina alla temperatura ambiente - rende il gadolinio idoneo alla realizzazione di sensori magnetici di temperatura.

Il gadolinio viene usato per produrre granati all'ittrio-gadolinio, utilizzati nei dispositivi a microonde; sali di gadolinio sono impiegati anche per produrre fosfori per i televisori a colori. Il gadolinio viene inoltre usato per la produzione di compact disc e di dispositivi di memoria per computers.

Il gadolinio possiede insolite proprietà metallurgiche; per semplice addizione dell'1% di gadolinio al ferro, al cromo ed alle loro leghe se ne migliora la lavorabilità e la resistenza alle alte temperature ed all'ossidazione.

Dal momento che i lantanidi ed i loro composti mostrano ormai un vasto spettro di applicazioni industriali, si è posto il problema del possibile rischio della loro penetrazione all'interno degli organismi umani ed animali, con possibilità di interferire con i processi metabolici, cioè il problema della tossicità [49] che risulta relativamente bassa ma non

⁴ La Risonanza Magnetica Nucleare (RMN, in inglese NMR) è una tecnica di indagine sulla materia basata su principi fisici che utilizzano la misurazione della precessione dello spin dei protoni sottoposti ad un campo magnetico.

trascurabile. In molte applicazioni le terre rare sono vantaggiose proprio a causa della loro tossicità relativamente bassa. Per esempio i più comuni tipi di batterie ricaricabili contengono cadmio o piombo, altamente tossici. Le batterie ricaricabili all'idruro di lantanio e nichel (La-Ni-H) stanno gradualmente sostituendo le batterie al Ni-Cd nei computer e nel settore delle telecomunicazioni e potrebbero eventualmente rimpiazzare gli accumulatori al piombo nelle automobili.

J.W. Belliveau nel 1991 [4] utilizzò iniezioni di Gd-DTPA (Gadolinium-diethylenetriamine pentaacetic acid) per mettere in evidenza mediante risonanza magnetica la diversa attività del lobo occipitale del cervello al buio e con un forte stimolo visivo (in fig. 2.7 un esempio di risonanza magnetica al cervello).

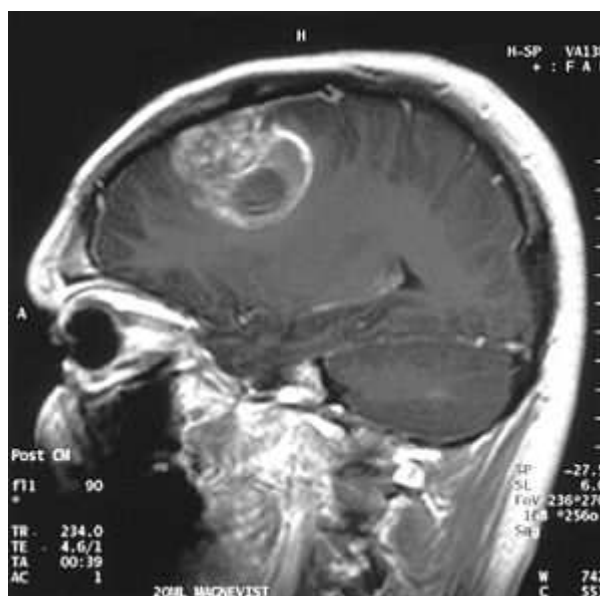


Fig. 2.7 – L' *imaging* per risonanza magnetica di un glioblastoma multiforme.

Oggi il principale mezzo di contrasto impiegato in risonanza magnetica nucleare è lo ione gadolinio (Gd^{3+}), per la presenza di 7 elettroni non appaiati sugli orbitali esterni. Poiché è tossico viene legato a diversi tipi di chelanti, che ne permettono l'utilizzo in clinica. Sono elencati di seguito (tab. 2.2) i principali mezzi di contrasto a base di gadolinio, compresi alcuni ancora in fase di studi preclinici.

Infine il gadolinio è stato proposto nel 1992, come già detto, da Shih e Brugger dell'Università di Missouri come agente per la NCT [5,6].

In natura esistono sette isotopi del gadolinio, elencati nella tab. 2.3. Nella stessa tabella sono anche riportati i valori di arricchimento realizzabili relativamente ai singoli isotopi.

Correntemente per l'impiego come veleno bruciabile nei reattori nucleari il gadolinio si utilizza nella sua composizione naturale, ma è stato proposto anche l'uso di una miscela arricchita di Gd-155/Gd-157 che come veleno bruciabile è ancora più efficace. L'arricchimento nell'isotopo Gd-152 viene utilizzato per la produzione dell'isotopo radioattivo Gd-153, utilizzato in medicina nella ricerca sull'osteoporosi e per misure di densità ossea. Il Gd-160 viene utilizzato nella ricerca sul doppio decadimento beta.

Nome del composto	Distribuzione	Indicazioni	Nome commerciale
Gadopentate dimeglumine, Gd-DTPA	Intravascolare, extracellulare,	Neuro/whole body	Magnevist® (Schering)
Gadopentate dimeglumine, Gd-DTPA	gastrointestinale	bowel marking	Magnevist® enteral (Schering)
Gadoterate meglumine, Gd-DOTA	Intravascolare, extracellulare	Neuro/whole body	Dotarem® (Guerbet)
Gadodiamide, Gd-DTPA-BMA	Intravascolare, extracellulare	Neuro/whole body	Omniscan® (Nycomed)
Gadoteridol, Gd-HP-DO3A	Intravascolare, extracellulare	Neuro/whole body	Prohance® (Bracco Squibb)
Gadobutrol, Gd-BT-DO3A	Intravascolare, extracellulare	Neuro/whole body	Gadovist® (Schering)
Gadoversetamide	Intravascolare, extracellulare	Neuro/whole body	Optimark®
Gadolinium zeolite	gastrointestinale	bowel marking	Gadolite® 60
Gadobenate di-meglumine, Gd-BOPTA	intravascolare, extracellular, hepatobiliary	neuro/whole body, liver lesions	Multihance® (Bracco Squibb)
Gadoxetic acid, Gd-EOB-DTPA	hepatobiliary	liver lesions	Eovist®
Liposomes, paramagnetic	RES-directed	liver lesions	
Polylysine-(Gd-DTPA)x-dextran	lymph nodes	staging of lymph nodes	
Diphenylcyclohexyl phosphodiester-Gd-DTPA, MS 325 EPIX	intravascolare, short elimination half life	MR-angiography, vasc. capillary permeability	
MP 2269, 4-pentyl-bicyclo [2.2.2] octan-1-carboxyl-di-L-aspartyllysine-DTPA	intravascolare	MR-angiography	
(Gd-DTPA)-17, 24 cascade polymer	intravascolare	MR-angiography vascularis	Gadomer-17, 24
Gd-DTPA-PEG polymers (polyethylene glycol)	intravascolare	MR-angiography vascularis, capillary permeability	
(Gd-DTPA)n-albumin, (Gd-DOTA)n-albumin	intravascolare	MR-angiography vascularis, MR-mammography	
(Gd-DTPA)n-polylysine	intravascolare	MR-angiography	
(Gd-DTPA)n-dextran	intravascolare	MR-angiography	
WIN 22181		MR-uography	(Nycomed)
Gd-tetraphenyl-prophyrin sulfonate, Gd-TPPS	tumour selective uptake	tumour detection and control	
Antibody PEG (Gd-DTPA)	tumour affinity	tumour detection and control	

Tab. 2.2 – Principali mezzi di contrasto per MRI a base di gadolinio

isotopo	massa (amu)	abbond. naturale (%)	arricchim. disponibile (%)	tempo di dimezz.	modalità di decad.	energia di decad. (MeV)	prodotto di decad.
¹⁵² Gd	151,919786	0,20	34+	$1,08 \times 10^{14}$ y	α	2,205	¹⁴⁸ Sm
¹⁵⁴ Gd	153,920861	2,18	61-67+	stabile	-		
¹⁵⁵ Gd	154,922618	14,80	90-94+	stabile	-		
¹⁵⁶ Gd	155,922118	20,47	92-95+	stabile	-		
¹⁵⁷ Gd	156,923956	15,65	86-97+	stabile	-		
¹⁵⁸ Gd	157,924019	24,84	97+	stabile	-		
¹⁶⁰ Gd	159,927049	21,86	98+	$1,3 \times 10^{21}$ y	β- β ⁻⁵	n.d.	¹⁶⁰ Dy

Tab. 2.3 - Isotopi del gadolinio presenti in natura e relativa abbondanza naturale. I dati sull'arricchimento disponibile sono ricavati dal catalogo di "Trace Sciences International"

⁵ Doppio decadimento beta. Per essere possibile il normale decadimento beta, il nucleo finale deve avere una energia di legame maggiore di quella del nucleo originario. In alcuni casi i nuclei con numero atomico maggiore di uno hanno un'energia di legame più piccola, impedendo il decadimento beta. Tuttavia, se il nucleo con numero atomico più grande di 2 ha una grande energia di legame, è consentito il "doppio decadimento beta". Nel doppio decadimento beta, due neutroni del nucleo sono convertiti in protone, e due elettroni e due antineutrini sono emessi. Il processo fu osservato per la prima volta nel 1986. È il processo di decadimento più raro conosciuto; è stato osservato per soli 10 isotopi, e tutti avevano una vita media maggiore di 10^{19} anni.

Nella tabella 2.4. sono riportate le sezioni d'urto neutroniche dei vari isotopi del gadolinio.

isotopo	abbond. naturale (%)	sezione d'urto di scattering (barn)	sezione d'urto d'assorbimento per neutroni da 2200 m/s (barn)	Q value (keV)	spin nucleare (I)	momento magnetico (μ/μ_N)
¹⁵² Gd	0,20	13	735	6247	0	
¹⁵⁴ Gd	2,18	13	85	6435	0	
¹⁵⁵ Gd	14,80	66	61100	8536	3/2	-0,2591
¹⁵⁶ Gd	20,47	5	1,5	6360	0	
¹⁵⁷ Gd	15,65	1044	259000	7937	3/2	-0,3399
¹⁵⁸ Gd	24,84	10	2,2	5943	0	
¹⁶⁰ Gd	21,86	10	0,77	5635	0	

Tab. 2.4 – Sezioni d'urto neutroniche degli isotopi del gadolinio presenti in natura.

2.2. Studi sull'impiego del gadolinio nella NCT a livello internazionale

Sulla GdNCT non sono molte le pubblicazioni a livello internazionale. Tra queste alcune tesi di dottorato [47, 48]. In Italia sono riuscito ad avere solo notizia del fatto che l'argomento *“dosimetria per radioterapia con neutroni termici o epitermici - misure e calcoli di dose assorbita in fantoccio in cui vi è una regione con accumulo di ^{157}Gd , in seguito a irraggiamento con neutroni termici o epitermici”* è stato assegnato come tema di ricerca in una tesi di dottorato in astrofisica e fisica applicata presso l'Università di Milano (anno accademico 2001-2002).

Naturalmente fin da quando la GdNCT è stata proposta a livello internazionale è stata valutata la possibilità di impiegare i farmaci contenenti gadolinio già esistenti. Ovviamente l'attenzione è stata concentrata sui composti utilizzati per la MRI.

Un recente studio giapponese (Zhang) confronta ad esempio il Gd-BOPTA e il Gd-DTPA [23]. Nella tab. 2.5 è riportata la concentrazione di gadolinio ($\mu\text{g/g}$) nei tessuti del ratto dopo iniezione endovenosa di 0,1 mmoli/ml/kg di entrambe le sostanze. Il Gd-BOPTA presenta un *uptake* significativamente migliore rispetto al Gd-DTPA dopo 5 minuti dalla somministrazione e contemporaneamente il gadolinio viene mantenuto più a lungo (fino a 2 ore), mentre il Gd-DTPA viene eliminato rapidamente.

Tissue	Gd-BOPTA				Gd-DTPA			
	5 minutes	30 minutes	1 hour	2 hours	5 minutes	30 minutes	1 hour	2 hours
Brain tumor	100,33 \pm 7,91	70,21 \pm 1,22	60,18 \pm 2,31	40,93 \pm 1,83	70,39 \pm 8,75	50,92 \pm 6,37	40,31 \pm 7,42	30,22 \pm 4,91
Peritumoral tissue	3,63 \pm 0,19	3,45 \pm 0,29	3,40 \pm 0,57	2,73 \pm 0,31	3,51 \pm 0,22	3,30 \pm 0,46	2,97 \pm 0,11	2,58 \pm 0,27
Normal brain	4,21 \pm 0,69	3,61 \pm 0,77	3,51 \pm 0,86	3,08 \pm 0,82	3,82 \pm 0,41	3,54 \pm 0,52	3,10 \pm 0,42	2,71 \pm 0,62
Blood	270,13 \pm 29,57	81,16 \pm 12,31	40,49 \pm 8,29	8,27 \pm 0,76	229,61 \pm 42,63	69,02 \pm 10,32	34,42 \pm 6,86	7,03 \pm 1,87
Liver	570,12 \pm 92,71	397,85 \pm 49,29	149,71 \pm 29,62	132,46 \pm 44,29	480,46 \pm 78,02	327,17 \pm 62,34	123,37 \pm 36,63	107,22 \pm 46,29
Kidney	897,28 \pm 62,01	730,65 \pm 88,72	590,47 \pm 70,91	420,16 \pm 82,66	843,23 \pm 97,34	793,17 \pm 54,71	612,23 \pm 82,67	452,17 \pm 93,68
Spleen	88,38 \pm 6,29	84,63 \pm 9,29	60,71 \pm 8,65	46,32 \pm 6,23	86,58 \pm 3,87	80,47 \pm 6,28	59,23 \pm 7,39	43,79 \pm 5,99
Muscle	87,15 \pm 11,87	57,68 \pm 10,21	14,32 \pm 2,76	5,37 \pm 0,27	79,17 \pm 2,38	48,79 \pm 8,66	11,73 \pm 2,83	4,86 \pm 0,78

Tab. 2.5 - Concentrazione del gadolinio nei tessuti del ratto dopo somministrazione di Gd-DTPA e Gd-BOPTA [23]

Lo studio di Zhang tiene conto anche dei risultati condotti da altri studiosi con vari modelli sperimentali sulla GdNCT [29, 30, 42, 28, 158, 38]. Il problema della rapida eliminazione del gadolinio è di importanza rilevante, in quanto condiziona sia il momento in cui può essere effettuato l'irraggiamento con neutroni, sia la durata di tale irraggiamento.

Vengono sintetizzati di seguito i principali filoni di ricerca sull'impiego del gadolinio nella NCT sui quali si è riuscito ad avere informazioni.

2.3. Studi in vitro dell'*uptake* nel nucleo delle cellule

Per dimostrare l'efficacia della NCT utilizzando come molecola bersaglio il gadolinio (Gd) sono stati fatti studi “in vitro”, cioè in coltura di cellule tumorali (ad esempio di glioblastoma umano) con sostanze contenenti gadolinio (ad esempio acido gadopentetico) e alcuni ricercatori dell'Istituto di Neurobiologia del CNR hanno trovato che le cellule tumorali effettivamente internalizzano tale elemento, il gadolinio si localizza all'interno della cellula ed, in particolare, nel nucleo cellulare. Esponendo le cellule ad un flusso di neutroni termici, si ottiene una significativa ed immediata morte cellulare [24, 25]. La determinazione della distribuzione del gadolinio è stata effettuata utilizzando lo spettromicroscopio SPHINX presso il Wisconsin Synchrotron Radiation Centre. Nella fig.

2.8 è mostrata la mappa della distribuzione del gadolinio nelle cellule tumorali dopo averle trattate con Gd-DOTA.

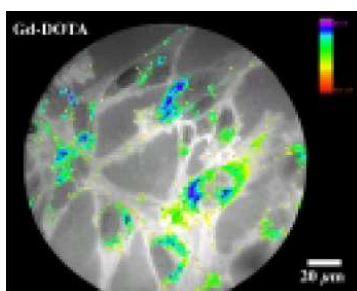


Fig. 2.8 – Mappa della distribuzione del Gd in cellule tumorali trattate con Gd-DOTA [24]

Analoghe mappe sono state ottenute dopo aver trattato le cellule tumorali con MGd (motexafin gadolinium) e HM-Gd-DOTA.

Sono stati inoltre determinati gli andamenti della concentrazione nel nucleo e nel citoplasma delle cellule tumorali. La tab. 2.6 si riferisce al caso del Gd-DTPA.

Sulla base del principio che deve essere effettuato il *targeting* del nucleo delle cellule tumorali, sono in corso studi per progettare farmaci appositi, denominati *DNA-seeking complexes* [26, 47, 84, 85].

	Exposure time			
	6 h	24 h	48 h	72 h
[Gd]nucleus:[Gd]cytoplasm ratio	1.6	2.1	1.0	1.3
No. of data from nuclei	3	11	15	18
No. of data from cytoplasm	10	20	25	25
Student <i>t</i> test for [Gd]nucleus > [Gd]cytoplasm	Not significant	Highly significant	Not significant	Significant

Tab. 2.6 – Rapporto tra la concentrazione media di Gd nel nucleo e nel citoplasma per ogni tempo di esposizione a Gd-DTPA [24].

In particolare la dr.ssa Christa Salt, dopo aver affrontato lo studio di questi complessi nella sua tesi di dottorato presso l'Università di Basilea [47] specifica in uno studio successivo [26] quali devono essere le caratteristiche di un efficace agente per la GdNCT: esso deve cioè includere un *cromophore*, appositamente studiato per legarsi al DNA, e lo ione gadolinio (fortemente legato da un agente chelante bifunzionale con il doppio scopo di formare un complesso stabile con il gadolinio ed un legame covalente con il suddetto *cromophore*). La sua proposta è di basare il chelato sui classici agenti di contrasto per MRI (Magnevist e Dotarem) caratterizzati da biodistribuzione e biocompatibilità ben dimostrate.

Il farmaco più interessante, sempre in seguito agli studi con spettromicroscopio SPHINX sembra il motexafin gadolinium (MGd) [27].

2.4. Studi su cavie di laboratorio

Presso l'Outpatient Clinic del Centro Nazionale sui Tumori di Tokio, dei tumori del tipo VX-2 in fase di crescita in entrambe le zampe posteriori di alcuni conigli bianchi della Nuova Zelanda sono stati irraggiati con un fascio di neutroni termici ($2,1 \cdot 10^{12}$ n/cm²) per 40 minuti [28]. Contemporaneamente una delle due zampe posteriori di ogni coniglio veniva trattata con infusione continua di Gd-DTPA da un ramo della arteria femorale sinistra. Il

tumore presente sulla zampa controlaterale serviva per il controllo. Sebbene non si sia avuta alcuna distribuzione differenziale di gadolinio tra il tumore ed il tessuto normale ad esso adiacente, la concentrazione di gadolinio nel tumore presente nel lato dove avveniva l'infusione era approssimativamente 5-6 volte maggiore di quella nel tumore controlaterale. La crescita dei tumori sotto infusione era inibita significativamente tra il sedicesimo ed il ventitreesimo giorno successivi al trattamento.

Presso l'Istituto di Biofisica del Ministero di Salute Pubblica della Russia un gruppo di ratti con sarcoma di Jensen di 10-15 mm di diametro nella coscia destra sono stati irradiati con un fascio di neutroni termici (fluenze dell'ordine di 10^{11} n/cm² per 20-30 minuti in assenza ed in presenza di Gd-DTPA (fra 5500 e 13500 ppm) [29]. La sostanza è stata somministrata direttamente nel tumore prima dell'irradiazione. Si è visto che nei gruppi di controllo non irraggiati il tumore è cresciuto progressivamente. La sola irradiazione con neutroni termici ha determinato una inibizione transitoria della crescita del tumore con regressione totale nel 15% dei casi. I ratti trattati con 13750 ppm di gadolinio per grammo di tumore e successiva irradiazione con neutroni termici ($3,6 \cdot 10^{11}$ n/cm²) hanno avuto una risposta con incrementato effetto tumoricida (diminuzione della crescita del tumore e totale regressione nell'80% dei casi). Queste differenze sono state confermate dalle analisi istologiche.

In uno studio condotto presso il Dipartimento di neurochirurgia (Istituto di Medicina Clinica, Università di Tsukuba, Giappone) si è trovato che il gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA) determinava un *uptake* significativamente maggiore nei tumori cerebrali rispetto al gadopentate dimeglumine (Gd-DTPA) [30]. Pertanto si è investigato se il Gd-BOPTA fosse un agente efficiente per la NCT. Si sono iniettate cellule di gliosarcoma nelle zampe posteriori di quattro gruppi di ratti. I quattro gruppi erano trattati con Gd-BOPTA + neutroni, Gd-DTPA + neutroni, solo neutroni e gruppo di controllo. Gd-BOPTA e Gd-DTPA sono stati iniettati direttamente nei tumori nella quantità di 0.05 mmoli per grammo di tumore. L'irraggiamento neutronico è stato effettuato quando si è verificato il picco di Gd *uptake*. Si è visto che i due gruppi di ratti trattati con gadolinio hanno mostrato un marcato ritardo nella crescita del tumore e per quelli trattati con Gd-BOPTA il ritardo è stato più prolungato.

Sempre in Giappone sono stati condotti più recentemente ulteriori esperimenti in vivo su cavie [87, 88] confrontando i due composti Gd-BOPTA e Gd-DTPA. Gli stessi composti sono stati confrontati anche in esperimenti in vitro [89].

2.5. Valutazione computazionale delle dosi con calcoli trasportistici

In Giappone è stata calcolata la distribuzione della dose profonda dovuta a fluenze di neutroni termici ed epitermici e gamma [95] utilizzando il codice DOT-3.5 [96]. I risultati mostrano che:

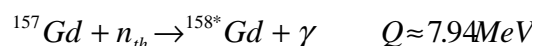
- con una fluenza di 1.5×10^9 neutroni/cm²s si ottiene un tasso di dose di 10 Gy/h in un tumore simulato contenente 5000 ppm di gadolinio posto vicino la superficie di un fantoccio d'acqua
- tumori profondi possono essere trattati con neutroni epitermici
- la GdNCT raggiungerebbe intensità di dosi confrontabili con quelle della BNCT.

Presso l'Università del Texas è stata effettuata una ricerca sulla distribuzione totale della dose da neutroni e da gamma pronti per la GdNCT su tumori cerebrali (escludendo il

contributo degli elettroni di conversione ed Auger) utilizzando metodiche Monte Carlo, per verificare la possibilità teorica di questa modalità usando i mezzi di contrasto paramagnetici per MRI disponibili in commercio [97]. I calcoli tridimensionali di distribuzione della dose sono stati effettuati modellando una testa di un fantoccio con una sfera, avente al centro un tumore anch'esso sferico. Sono state assunte le concentrazioni potenzialmente realizzabili di 150 microgrammi di Gd per grammo del tessuto nel tumore e di 3 microgrammi di Gd per grammo del tessuto normale. Nello studio è stato considerato gadolinio arricchito al 79.9% di ^{157}Gd , come quello fornito dall'ORNL. E' stata assunta una irradiazione con un fascio cilindrico di neutroni epitermici monoenergetici da 2 keV con un raggio di 4 cm. E' stata ricavata la fluenza termica neutronica tridimensionale risultante attraverso il tessuto. Per un singolo fascio neutronico, la dose massima è rilasciata all'interno del tumore ma la dose risulta molto disomogenea attraverso il volume del tumore a causa della rapida diminuzione della fluenza termica neutronica con la profondità. Due fasci neutronici opposti paralleli rilasciano all'interfaccia tra il tessuto normale e quello malato il 70%-80% della dose massima ricevuta al centro del tumore. Per rilasciare una dose media al tumore di 500 Gy in 10 minuti richiederebbe per il fascio una sorgente neutronica da 2 keV pari a 8.0×10^{11} n/s.

2.6. Studi fisico - nucleari

A livello internazionale sono stati condotti studi di natura fisico-teorica e simulazioni riguardanti praticamente tutti i componenti della reazione



Gli elettroni Auger a bassa energia e a corto range sono assorbiti localmente. La morte delle cellule viene incrementata drammaticamente se i composti di gadolinio vengono introdotti nel nucleo delle cellule e si legano al DNA. Sono necessari pertanto spettri fotonici ed elettronici ancora più dettagliati per mettere a punto il modello biofisico ed eseguire i calcoli Monte Carlo per determinare il danneggiamento del DNA.

In Giappone è stato calcolato pertanto tramite fotoattivazione lo spettro elettronico Auger prodotto dall'irraggiamento neutronico di una regione tumorale contenente gadolinio (e del tessuto sano circostante) [99]. Lo studio è utile per studiare l'energia depositata a livello cellulare nella GdNCT.

Presso il Dipartimento di Ingegneria Nucleare del MIT Goorley e Nikjoo hanno utilizzato una metodologia Monte Carlo per campionare le transizioni atomiche e nucleari nel caso della GdNCT (e anche in altri casi, come il decadimento del ^{159}Gd e la PAT) ed il conseguente decadimento, determinando le emissioni e l'energia depositata in piccole sfere di tessuto[98]. E' stata calcolata l'energia cinetica di rinculo originatasi dall'emissione dei gamma e degli elettroni e si è trovato che è superiore a 10 eV nel 26% di tutte le reazioni di cattura da parte del ^{157}Gd . Questi studi hanno costituito l'ossatura di una successiva tesi di Ph.D [48].

Sempre in Giappone sono stati condotti studi per valutare il contributo dovuto ai fotoni nella GdNCT [107] e più recentemente verifiche sperimentali dei dati nucleari del gadolinio [108]. Altre verifiche sperimentali riguardanti lo spettro degli elettroni di conversione del ^{157}Gd sono stati fatti in Russia [109].

2.7. Combinazione GdNCT – BNCT

Un potenziale miglioramento può essere ottenuto utilizzando sia ^{157}Gd che ^{10}B . Su questo argomento sono stati effettuati vari studi fin dal 1997 [100, 101, 102, 103]. La combinazione della BNCT con la GdNCT potrebbe infatti compensare l'una gli svantaggi dell'altra e offrire una migliore modalità terapeutica.

In particolare Culbertson e Jevremovic della Scuola di Fisica ed Astronomia dell'Università di Birmingham (Regno Unito) hanno recentemente utilizzato il codice MCNP [92] per effettuare calcoli dosimetrici [103]. Analizzando i risultati ottenuti variando le concentrazioni di ^{157}Gd in un composto borato, si è trovato che la NCT con bassi livelli di ^{157}Gd (125 microgrammi per grammo di tessuto) in aggiunta al ^{10}B ha mostrato di essere superiore ai trattamenti effettuati applicando il solo ^{10}B .

Sono anche stati studiati agenti farmaceutici contrassegnati sia con boro che con gadolinio [154], che possono essere utilizzati per monitorare tramite MRI la distribuzione del farmaco stesso in corso di BNCT. Evidentemente in questo caso anche il Gd contribuirà all'effetto terapeutico per cattura neutronica.

2.8. Applicazione ad altri tipi di patologie

La tecnica della NCT si presta non solo alla cura dei tumori cerebrali, ma anche di altri tipi di patologie per le quali è stata proposta. Ne citeremo solo alcune.

La neutron capture synovectomy (NCS) è stata proposta come possibile modalità di trattamento per l'artrite reumatoide. Nella NCS un composto che contiene un isotopo con una sezione d'urto di cattura termica neutronica apprezzabile viene iniettato direttamente nel giunto, seguito da irradiazione con un fascio di neutroni. Inizialmente gli studi si sono focalizzati sulla BNCS, che utilizza la reazione $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$. Gierga ed altri del dipartimento di Ingegneria Nucleare del MIT hanno esaminato la possibilità di impiegare il gadolinio al posto del boro (questa modalità alternativa è stata chiamata GNCS) [105]. Lo studio è stato fatto tramite simulazioni Monte Carlo per confrontare gli isotopi ^{10}B e ^{157}Gd soggetti a flussi neutronici prodotti con acceleratori. La sorgente neutronica usata in questi calcoli era uno spettro moderato da reazione $^9\text{Be}(p, n)$ provocata con protoni da 4 MeV. Il tempo necessario per rilasciare la dose terapeutica di 10000 cSv, è risultato 27 volte maggiore quando viene utilizzato il ^{157}Gd al posto del ^{10}B . La dose alla pelle vicino al giunto trattato risulta inoltre 33 volte più grande quando è usato ^{157}Gd anziché ^{10}B . Ancora, l'effetto dovuto all'utilizzo di ^{157}Gd al posto di ^{10}B è stato esaminato in termini di dose whole-body al paziente. La dose efficace risulta 202 mSv per la GNCS, confrontata con i 7.6 mSv della BNCS. Ciò sarebbe una conseguenza dei maggiori tempi richiesti dal trattamento GNCS; il contributo dei fotoni ad alta energia emessi dalla cattura neutronica nel gadolinio è minimo. Nella pubblicazione che hanno prodotto Gierga ed i suoi collaboratori hanno discusso le differenze fornendo tra le spiegazioni possibili i differenti RBE, il diverso range dei prodotti di reazione ed i diversi valori della sezione d'urto di cattura termica neutronica nei due casi [105].

Più recentemente la NCT è stata proposta anche per il trattamento dei tumori al seno [157] presso la scuola di Ingegneria Nucleare della Università di Purdue (West Lafayette – USA). L'effetto si potrebbe ottenere legando atomi di boro o di gadolinio all'anticorpo

monoclinale anti-HER2. E' noto infatti che il gene HER-2 è associato con l'aumentata proliferazione di cellule tumorali e si riscontra in eccesso in circa il 30% dei cancri al seno.

2.9. Progettazione di nuovi farmaci

Porfirine

Negli ultimi anni, la ricerca biomedica ha dovuto affrontare complessi problemi connessi alla maggiore incidenza di patologie legate all'innalzamento della vita media o riconducibili alle sempre più frequenti interazioni dell'uomo con l'ambiente industriale. Due sono state le principali linee di intervento adottate:

- 1) la diagnostica precoce di anomalie bio-chimiche;
- 2) lo sviluppo di tecniche farmacologiche mirate a minimizzare gli effetti collaterali della terapia.

Gli sforzi in campo farmacologico sono stati orientati verso lo sviluppo di molecole "intelligenti", capaci di riconoscere selettivamente le cellule sulle quali intervenire. Ottime candidate, per le loro peculiari proprietà, sono le porfirine. In particolare, porfirine idrosolubili e loro derivati metallici sono state recentemente utilizzate in numerose applicazioni, come ad esempio nel trattamento dell'encefalopatia spongiforme trasmissibile (nota nella variante bovina come "morbo della mucca pazza") o nel trattamento chemioterapico dei tumori, data la loro forte affinità per le cellule cancerose.

Il limite dell'insolubilità delle porfirine in ambiente acquoso è stato superato introducendo in queste molecole dei gruppi ionici, le cui cariche non modificano in modo sostanziale l'affinità per le molecole di DNA.

Questi derivati porfirinici, trasformati nei corrispondenti complessi metallici, sono in grado di interagire con numerose molecole (protidi, basi nucleiche, etc.) modificando il loro spettro d'assorbimento UV-Vis. Tali metallo-porfirine sono utilizzabili quali "sensori molecolari" oppure, opportunamente modificate, come "molecular-finders".

Data la loro affinità per le cellule tumorali ed il loro forte assorbimento nel visibile, le metallo-porfirine sono candidate per il trattamento di neoplasie mediante terapia fotodinamica: somministrate al paziente, queste si localizzano nelle cellule tumorali che, irradiate con opportuno laser, vengono foto-ossidate, preservando i tessuti circostanti.

Presso il Dipartimento di Neurochirurgia dell'Università di Tsukuba nel Giappone sono stati effettuati esperimenti con metalloporfirine coniugate con Gd-DTPA [77]. In particolare a fronte della buona distribuzione del Gd nel tessuto tumorale, nessun *uptake* di Gd di è evidenziato nel tessuto cerebrale sano e poco nella pelle.

La Pharmacyclics e i suoi collaboratori hanno progettato e sintetizzato una molecola porfirinica chiamata texaphyrina che svolge funzioni specifiche in determinate applicazioni mediche. In natura le porfirine hanno, tra l'altro, la caratteristica di legarsi ai metalli, trasportare ioni e trasformare energia. Negli organismi viventi le porfirine si localizzano principalmente nei tessuti o organi che sono responsabili della produzione energetica, delle funzioni metaboliche o di funzioni di trasporto. Allo stesso modo le texaphyrine si accumulano in quelle aree del corpo dove hanno luogo processi metabolici fondamentali e dove si ha un elevato utilizzo energetico, in particolare nelle cellule neoplastiche

caratterizzate da un elevato metabolismo. Questa selettività per particolari tipi di cellule fornisce la base per approcci terapeutici per alcuni tipi di tumori.

Le texaphyrine hanno la caratteristica di legarsi a ioni metallici pesanti, hanno un anello di legame centrale che rende possibile l'incorporazione stabile di un gran numero di lantanidi tra cui il gadolinio.

Le texaphyrine, con gadolinio incorporato, possono essere utilizzate per produrre una distruzione localizzata nei tessuti malati oltre che essere un ottimo mezzo di contrasto nella RMN.

Test pre-clinici hanno dimostrato che si ha un rapporto variabile tra 5:1 e 15:1 di texaphyrine nelle lesioni cancerose rispetto ai tessuti sani circostanti.

Una particolare texaphyrina con gadolinio è la molecola *motexafin gadolinium* o Gd-Tex (nome commerciale XCYTRIN™) [78, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174] attualmente alla fase III degli studi clinici. Oltre che agli effetti del gadolinio incorporato nel prodotto si è scoperto che le molecole di texaphyrina che si localizzano preferibilmente nelle cellule cancerose sono in grado, mediante assorbimento di fotoni X di produrre radicali liberi citotossici. Inoltre questo composto, in virtù dei metalli incorporati è in grado di migliorare la risoluzione della MRI.

Infatti gli effetti radio-sensibilizzanti della XCYTRIN™ derivano dall'assorbimento degli elettroni generati per irraggiamento con raggi X o gamma. In seguito alla cattura di elettroni liberi, questa molecola fa da intermediario per la formazione di texaphyrine ad elevato tempo di dimezzamento biologico e altri radicali liberi che sono entrambi in grado di distruggere molecole sub-cellulari come il DNA. La propensione della XCYTRIN™ di localizzarsi selettivamente nelle cellule cancerose incrementa potenzialmente l'efficacia terapeutica nei tessuti malati senza incrementare la tossicità al vicino tessuto sano.

E' stato eseguito un esperimento *in vitro* su cellule umane in cui si è misurata la sopravvivenza delle cellule cancerose del colon dopo esposizione a specifiche dosi di radiazione. Sono state utilizzate cellule trattate sia con la XCYTRIN™ che senza (cellule di controllo). I risultati mostrano che si è avuto un grosso danno cellulare nelle cellule che sono state trattate con XCYTRIN™ in combinazione con la radioterapia. Esistono tuttavia altri studi con risultati discordanti [159].

Nanoparticelle

Venendo ai farmaci pensati più specificamente per la GdNCT, si è osservato come molti studi abbiano mostrato come le nanoparticelle possano trasportare farmaci nelle cellule cancerose; quello che risulta da chiarire è se il carico della sostanza possa uscire dai piccoli endosomi che veicolano le nanoparticelle nelle cellule. Come risultato, c'è ancora il rischio che solo una piccola quantità del farmaco contenuto nelle nanoparticelle arrivi nel citoplasma cellulare e attacchi l'obiettivo intracellulare molecolare voluto.

Il chitosano [(1-4) 2-ammino-2-desossi-β-D-glucano] è un polimero di origine naturale derivato per deacetilazione alcalina dalla chitina, presente nell'esoscheletro di crostacei, insetti ed in alcuni tipi di funghi. Il chitosano ha notevoli applicazioni in differenti campi, come la catalisi [363] ed il *sensing* [364]. Tra queste di notevole importanza è l'impiego in campo farmaceutico come *carrier* per il rilascio controllato di farmaci, grazie ad alcune sue

peculiari proprietà, come la biocompatibilità, biodegradabilità e atossicità, mucoadesione e la capacità di aumentare il trasporto via paracellulare di farmaci [365]. Infatti, il chitosano è stato recentemente proposto quale materiale per il rilascio controllato di farmaci attraverso le mucose; inoltre, è stato dimostrato che nanoparticelle a base di chitosano migliorano l'assorbimento nasale di insulina più di quanto osservato con soluzioni a base dello stesso biopolimero [366].

In Giappone sono stati fatti numerosi esperimenti utilizzando nanoparticelle di chitosano (Gd-nanoCPs) e nanoemulsioni lipidiche caricate con varie sostanze contenenti gadolinio da iniettare direttamente in tumori solidi e sono stati in particolare effettuati esperimenti sul melanoma cutaneo del topo [31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 86].

Si è infatti osservato che sostanze come il Gd-DTPA vengono rapidamente eliminate dal sistema circolatorio dopo la loro somministrazione per via endovenosa. Anche se iniettato per via intratumorale il normale Gd-DTPA non può essere trattenuto ai livelli richiesti perché si possa verificare l'effetto terapeutico desiderato. Sono stati pertanto eseguiti dei *trial* su topi vivi affetti da tumori dapprima iniettando direttamente nei tumori queste nanoparticelle caricate con Gd-DTPA e poi con iniezioni endovenose e intraperitoneali. Sono state ottenute così informazioni importanti.

- La concentrazione di ^{157}Gd richiesta nel tumore per ottenere una significativa soppressione della crescita dello stesso deve di almeno 100 μg di Gd per grammo di tessuto tumorale umido (valore relativamente basso se si considera che in corso di MRI vengono somministrate all'uomo quantità di Gd dello stesso ordine di grandezza ma per grammo di peso corporeo); nella fig. 2.9 si può osservare l'effetto di soppressione della crescita del tumore.
- La maniera migliore di iniettare il composto nei topi sembra essere quella endovenosa rispetto a quella intraperitoneale (vedi fig. 2.10).

Si è anche visto che con questi tipi di preparazioni i problemi di tossicità sono minimi in quanto il gadolinio viene rilasciato molto lentamente (meno dello 0,2 % nell'arco di 60 giorni).

I giapponesi, comunque, non sono stati gli unici ad interessarsi all'applicazione della GdNCT ai melanomi cutanei [42]. Analoghi studi con nanoparticelle al gadolinio rivestite sono stati condotti più recentemente negli USA presso l'Università del Kentucky [43, 44, 45, 46]. In particolare si è visto che l'*uptake* può migliorare anche di venti volte a seconda del tipo di microparticelle considerate (vedi fig. 2.11).

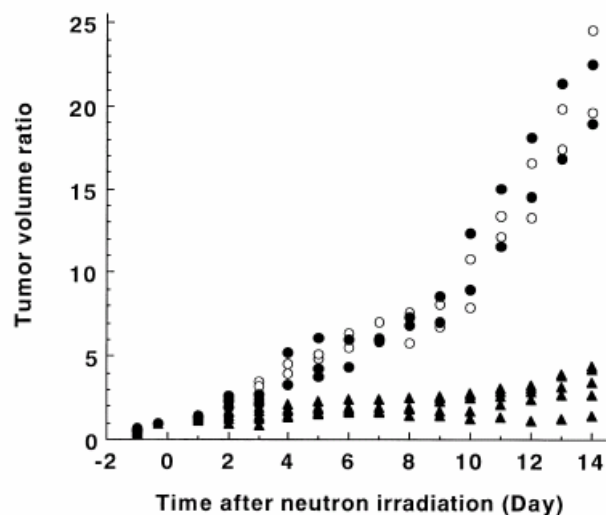


Fig. 2.9 - Soppressione della crescita del tumore (melanoma nel topo) in un GdNCT trial usando Gd-nanoCPs [39].

○, no gadolinium administration;
●, dimeglumine gadopentetate solution;
▲, Gd-nanoCP suspension.

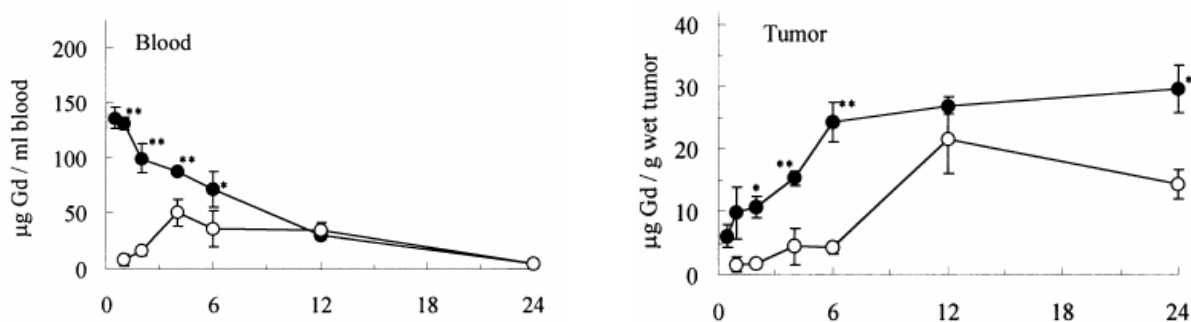


Fig. 2.10 - Distribuzione nel sangue e nel tessuto tumorale del gadolinio dopo somministrazione delle microparticelle caricate con Gd-DTPA [32]. ● = i.v. ; ○ = i.p.

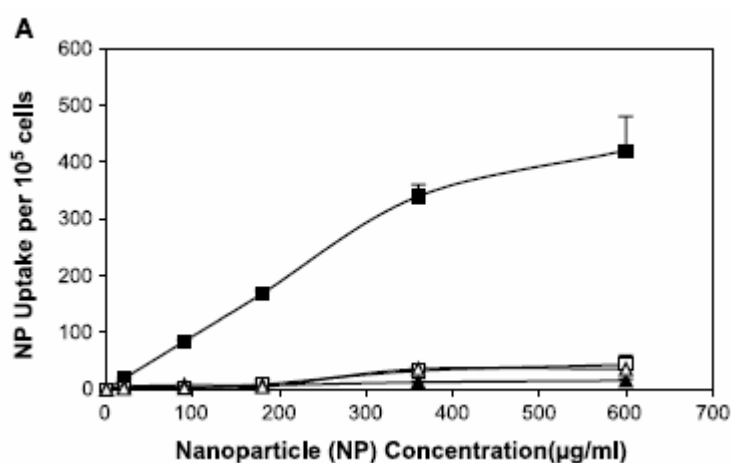


Fig. 2.11 – *In vitro uptake* di vari tipi di microparticelle dopo incubazione con cellule tumorali per 30 minuti a 37 °C [46]

(■ folate-coated; □ PEG-coated).

Confronto con analogo studio con coincubazione insieme ad acido folico
(▲ folate-coated; △ PEG-coated).

In conclusione nella figura 2.12 è illustrato il principio della penetrazione delle nanoparticelle dai capillari ai tessuti tumorali con preferenza rispetto ai tessuti sani, basato sulle dimensioni ottimali delle particelle stesse.

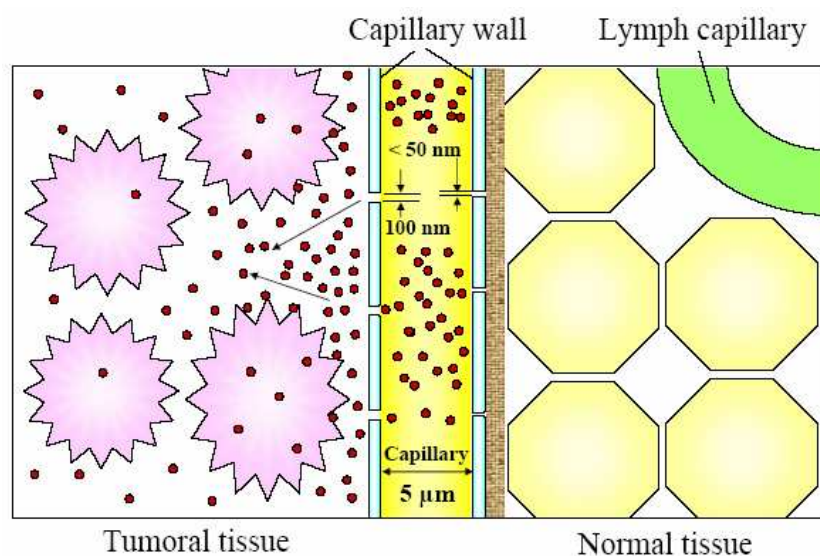


Fig. 2.12 - Penetrazione delle *nanoparticles* dai capillari ai tumori.

Dendrimeri

Uno degli obiettivi principali della ricerca medica probabilmente sarà raggiunto grazie alle nanotecnologie: incapsulare un farmaco in modo da poterne controllare il rilascio. Una possibilità potrebbe arrivare dai dendrimeri, grandi molecole globulari con un'enorme superficie interna e spazi vuoti. I dendrimeri sono una nuova classe di materiali polimerici. Sono macromolecole altamente ramificate. La loro peculiarità consiste nel fatto che possono essere sintetizzati con cavità interne di diverse dimensioni in cui potrebbero essere inseriti agenti terapeutici. La struttura di questi materiali ha un grande impatto sulle loro proprietà fisiche e chimiche e li rende adatti ad una grande varietà di utilizzi sia in campo biomedico che industriale. [160, 161, 162]. Si vorrebbero progettare dendrimeri che si gonfiano spontaneamente e rilasciano il loro contenuto solo quando è presente una molecola segnale. In questo modo il farmaco potrebbe arrivare direttamente alle cellule o ai tessuti bersaglio e potrebbe essere rilasciato solo dove e quando effettivamente serve. Altri studi vengono rivolti a capsule polimeriche cave che possano gonfiarsi o comprimersi in seguito all'arrivo di una molecola segnale, così da poter regolare il rilascio del farmaco. Infine, dei nanogusci, minuscole palline di vetro ricoperte di oro, potrebbero fungere da trasportatori e liberare il farmaco quando vengono riscaldati dall'esterno per mezzo di una sorgente infrarossa a cui sono sensibili.

Un'altra grande ambizione è quella di riuscire a costruire strutture complesse partendo da componenti nanometriche, in modo da poter ricostruire tessuti danneggiati, come quello osseo, ma anche la cartilagine e la pelle, nonché organi e strutture più complesse. Infine, la *National Nanotechnology Initiative* si pone come grande sfida quella di riuscire a trovare tumori della dimensione di piccole cellule per riuscire a combatterli subito.

Questi tipi di molecole sono state già proposte per la BNCT [163, 164, 165, 166]. Studi più recenti hanno proposto composti di gadolinio per la MRI [167]. Si ritiene che ci possano essere sviluppi interessanti anche per la GdNCT.

Altri filoni di ricerca

Altri filoni di ricerca sui farmaci riguardano la possibilità di impiego anche nella GdNCT di anticorpi monoclonali e di liposomi.

Gli anticorpi monoclonali (MoAbs) sono proteine in grado di riconoscere e legarsi ad altre specifiche proteine. Sono impiegati largamente in medicina sia per la diagnosi sia per la cura di malattie. Alcuni anticorpi monoclonali colpiscono direttamente le cellule tumorali. Questo tipo di terapia sta diventando una realtà non solo per le neoplasie del sangue, dove il loro impiego è molto diffuso, ma anche per le altre forme di tumore. In particolare si è sviluppato il concetto di “tumor necrosis therapy” (TNT) che sfrutta il fatto che tutte le cellule tumorali contengono vaste aree di lesioni necrotiche. La TNT impiega anticorpi che hanno come bersaglio gli antigeni extracellulari presenti nelle cellule degeneri che si trovano nelle aree necrotiche dei tumori. In particolare l’anticorpo monoclonale 131I-chTNT-1/B è stato testato sul glioblastoma multiforme. Sono in corso studi inoltre per valutare se gli anticorpi monoclonali sono in grado di portare isotopi radioattivi, tossine o farmaci sulle cellule tumorali [359].

Anticorpi monoclonali sono già stati sviluppati per bersagliare specificamente cellule tumorali anche nell’ambito della BNCT. Sono stati realizzati infatti legami covalenti con composti borati, anche se per poter ottenere dosi con effetto terapeutico la boronazione degli anticorpi deve essere spinta ad un livello tale che gli anticorpi stessi perdono la propria immunoreattività. Di conseguenza farmaci di questo tipo che erano stati riconosciuti attivi *in vitro*, non hanno mostrato la stessa attività *in vivo*. Un altro approccio, la coniugazione cioè di liposomi ed anticorpi monoclonali ha portato a risultati più incoraggianti [179]. Si ritiene che ci possano essere sviluppi interessanti anche per la GdNCT.

Citiamo infine il filone di ricerca relativo ai liposomi. Essi sono vescicolette di dimensioni variabili, in genere inferiori al micron, formate da doppi strati lipidici che si ottengono mediante dispersione di fosfolipidi in mezzi acquosi in opportuni rapporti. Sono dei carriers ideali per molti tipi di farmaci, proteine biologicamente attive, antigeni, radioisotopi. Ai liposomi possono essere attaccati anticorpi monoclonali (MoAbs) o un altro tipo di legante specifico per un determinato tipo di tessuto. Recentemente i liposomi sono stati presi in considerazione anche per il trattamento del neuroblastoma. In appendice 7 sono riportate alcune considerazioni relative a questo filone di ricerca.

2.10. Cenno sull’attività pregressa presso il DIMNP

Il DIMNP dell’Università di Pisa è da anni impegnato in attività di ricerca sulla BNCT [110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 446].

Presso il DIMNP è stato intrapreso un primo studio sulla GdNCT nell’ambito di una tesi di laurea [91] nella quale è stata realizzata una modellizzazione microdosimetrica di un frammento della fibra di cromatina e della sorgente di elettroni Auger. Tramite simulazione con il codice MCNP-4C [92] è stata calcolata la deposizione energetica da parte degli elettroni Auger nell’avvolgimento del DNA ipotizzando varie posizioni della sorgente Auger. Sono stati eseguiti anche dei calcoli macrodosimetrici per verificare la tollerabilità del trattamento da parte del paziente utilizzando la due sorgenti epidermiche di più

probabile uso in futuro (TRIGA FiR1 e facility da fusione D-T) e tenendo conto della presenza di gadolinio anche nel tessuto sano. Su queste sorgenti neutroniche esiste anche una pregressa attività di ricerca presso il DIMNP, svolta nell'ambito di studi sulla BNCT, consistente in una accurata simulazione del canale di irraggiamento, tendente ad ottimizzare le caratteristiche di intensità e di qualità della sorgente. Nella tesi inoltre è stato avviata anche una serie di calcoli su una eventuale terapia combinata BNCT – GdNCT. I risultati della tesi sono stati presentati al *Third Young Members Neutron Capture Therapy Meeting (YMN3)*, organizzato dal DIMNP dell'Università di Pisa [93].

Capitolo 3 - Esame della eventuale tossicità del gadolinio

3.1. Tossicità dello ione Gd^{3+}

Dato il crescente incremento dell'utilizzo dei lantanidi e del rischio di penetrazione di queste sostanze nell'organismo già da tempo sono in corso studi tossicologici su queste sostanze, ed in particolare è stato valutato l'effetto che si ottiene sul ratto iniettando composti (per lo più cloruri) dei vari lantanidi (tra i quali il gadolinio).

In genere i lantanidi si accumulano nel fegato (oltre il 78%), nelle ossa e nella milza. Gli effetti tossici del gadolinio [1] includono depositi minerali nei capillari (principalmente nei polmoni e nei reni), necrosi nel fegato e nella milza, mineralizzazione delle mucose gastriche senza necrosi, trombocitopenia e prolungamento del tempo di protrombina. A livello strutturale le cellule di Kuppfer⁶ e gli epatociti mostrano depositi di gadolinio e di fosfati di calcio.

Tra i composti del gadolinio si annoverano fluoruri (GdF_3), cloruri ($GdCl_3$), bromuri ($GdBr_3$), ioduri (GdI_3), ossidi (Gd_2O_3), solfuri (Gd_2S_3) e nitruri (GdN).

Il gadolinio nella forma di $GdCl_3$ è un inibitore selettivo della fagocitosi nei macrofagi del fegato (cellule di Kuppfer) e nello stesso tempo contribuisce all'eliminazione selettiva di queste cellule in quanto interferisce con il calcio presente nelle loro membrane. Infatti il raggio dei cristalli di gadolinio è simile a quello dei cristalli di calcio ma il gadolinio ha una valenza più elevata [50, 51]. Il $GdCl_3$ altera moderatamente la perfusione vascolare nel fegato del ratto [52] e diminuisce in modo reversibile il consumo di O_2 diminuendo i livelli dei citocromi mitocondriali c_1 e c [53]. Inoltre il gadolinio incrementa l'espressione delle citochine epatiche e di numerosi fattori di trascrizione da esse regolati [54, 55].

Gli ioni del gadolinio, attraverso il bloccaggio dei canali del calcio, inibiscono la *hepatic microsomal epoxide hydrolase* e la *glutathione S-transferases* e spostano le curve di risposta dei *protein kinase C inhibitors*, come l'acriflavina, la proflavina e la safranina O, che sono anche conosciute come soppressori degli enzimi di metabolizzazione dei farmaci [56].

Il gadolinio somministrato ad una dose di 7-10 mg $GdCl_3$ /kg diminuisce il contenuto totale di citocromo P450⁷ nei microsomi epatociti e le attività della *cytochrome P450-dependent*

⁶ I macrofagi sono cellule mononucleate tissutali che appartengono al sistema dei fagociti. A questo sistema fanno pure parte i granulociti neutrofili e i monociti. Essi svolgono un ruolo molto importante nelle risposte immunitarie naturali e specifiche. La loro funzione principale è la fagocitosi cioè la capacità di inglobare nel loro citoplasma particelle estranee, compresi i microrganismi, e di distruggerle. Secernono inoltre citochine ad attività proinfiammatoria e presentano l'antigene ai linfociti T-CD4. I macrofagi assumono caratteristiche citomorfologiche diverse a seconda del tessuto nel quale si sono localizzati. Nel fegato rivestono i sinusoidi vascolari e prendono il nome di cellule di Kuppfer.

⁷ I citocromi sono proteine vettori di elettroni che permettono l'utilizzazione dell'ossigeno a livello cellulare. Trasportano gli elettroni da un livello di alta energia ad un livello più basso. Questa liberazione energetica permette all'ATP-sintetasi di produrre molecole di ATP a partire da ADP e gruppo P. Sono suddivisi in quattro categorie principali a,b,c,d in relazione alla loro capacità di trasmettere alcune radiazioni dello spettro visibile che li fanno apparire colorati. Per ogni categoria si conoscono anche alcune sottocategorie come ad esempio a_3 , b_5 e c_1 ; ogni differente specie possiede un diverso potenziale redox. Ad eccezione del citocromo c mitocondriale, tutti gli altri sono proteine integrali di membrana. Altra classe di citocromi fondamentali è il citocromo P-450, enzimi microsomiali epatici che hanno funzioni detossificanti verso i tossici in circolo

monooxygenase e contribuisce alla riduzione delle lesioni al fegato causate da superossidi e da prodotti tossici di biotrasformazione di xenobioti come l'acetaminofen, il tetracloruro di carbonio, l'1,2-diclorobenzene e l'etanolo [57, 58, 59, 60].

Questo suggerisce che l'effetto protettivo del gadolinio sugli epatociti sia dipendente dal citocromo P450 (vedi fig. 3.1).

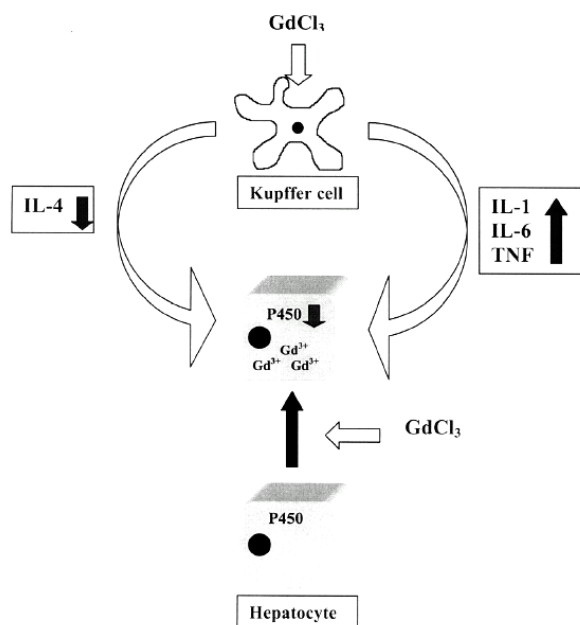


Fig. 3.1 – Possibili percorsi di inibizione dell'attività del citocromo epatico P450 da parte del GdCl₃.

I possibili meccanismi per mezzo dei quali gli ioni del gadolinio inibiscono il citocromo P450 includono la stimolazione del "fattore di necrosi tumorale" (*tumour necrosis factor*, TNF), una citochina implicata in numerose malattie tra le quali il cancro, ed il rilascio di interleuchina-6 (IL-6) da parte delle cellule di Kupffer (anche questa citochina, insieme al TNF, inibisce il citocromo P450). Viene inoltre inibito il rilascio di altre citochine (per esempio IL-4) che mantengono invece l'espressione costitutiva del citocromo P450 [61, 55, 63].

Dal momento che gli ioni di Gd³⁺ possono penetrare negli epatociti e proteggere epatociti isolati, è auspicabile che il loro effetto protettivo sia mediato da uno dei meccanismi attraverso i quali i metalli pesanti colpiscono il citocromo P450 nelle cellule bersaglio, per esempio l'inibizione della biosintesi dell'emoglobina [62, 63].

Il legame diretto del gadolinio con il citocromo P450 sembra improbabile perché non altera il profilo spettrale del citocromo P450. Si suppone che dopo l'ingresso nella cellula il gadolinio sia attivato da enzimi che possono non essere presenti nei microsomi.

L'effetto fitogenico dei lantanidi può essere determinato dall'azione del TNF del fegato, che come è noto promuove la rigenerazione del fegato dopo una epatectomia parziale

sistemico e sono implicati nel metabolismo dei farmaci e di sostanze endogene come gli ormoni o prodotti nocivi del metabolismo. Il citocromo P-450 è una superfamiglia di isoenzimi epatici che, trasferendo elettroni, catalizzano l'ossidazione di molti composti di origine endogena oltre ai farmaci eventualmente assunti (metabolismo di fase I). Gli elettroni vengono forniti dalla NADPH-citocromo P-450 riduttasi che trasferisce elettroni dal nicotinamide adenin dinucleotide fosfato ridotto (NADPH) al citocromo P-450.

[55]. Inoltre si è trovato che non soltanto i macrofagi del fegato ma anche l'endotelio epatico e le cellule epiteliali biliari sono fonte di TNF. Questa scoperta può spiegare il paradossale aumento del TNF nel fegato indotto dal gadolinio nonostante l'eliminazione delle cellule di Kupffer in zona 1 da parte dei lantanidi e nonostante i normali livelli di TNF circolante. D'altra parte il bloccaggio delle cellule di Kupffer da parte degli ioni Gd^{3+} , che determina l'inibizione della loro funzione, previene la proliferazione e la maturazione delle cellule ovali ma non la proliferazione dei dotti biliari [57].

L'effetto tossico dei lantanidi può essere una combinazione dell'azione epatotossica dei metaboliti attivi generatisi e degli effetti degli ioni stessi (ad esempio il bloccaggio selettivo delle cellule di Kupffer attraverso i canali del calcio, i cambiamenti nella permeabilità per fusione microvascolare epatica, l'incremento del TNF e degli altri livelli di citochine e l'azione diretta degli ioni sulle differenti cellule del fegato).

3.2. Effetti citofisiologici

Come ione Gd^{3+} , il gadolinio è un acido di Lewis⁸ duro e ennaordinato⁹, caratteristica che lo rende eccezionalmente affine a basi come H_2O ed OH^- . La prima rende conto della difficoltà di lavorazione metallorganica dello ione in soluzione, la seconda della sua tossicità: a pH fisiologico e in presenza di fosfati liberi, precipita come idrossido (gelatinoso

⁸ Secondo la teoria di Lewis un acido è una sostanza capace di accettare un doppietto elettronico da un'altra sostanza chimica. La teoria HSAB, anche conosciuta come "HSAB concept", acronimo di hard and soft acid and bases ("acidi e basi duri e molli"), proposta da Ralph G. Pearson nel 1968, è ampiamente usata in chimica per spiegare la stabilità dei composti chimici, reazioni chimiche ecc. Il suo intento è classificare come "duro" o "molle", "acido" o "base" le diverse specie chimiche coinvolte in un equilibrio. È un'estensione della Teoria di Lewis. Essa prevedeva reazioni acido-base del genere: $A + :B \rightleftharpoons A:B$. Nella realtà di tutti i giorni, spiega Pearson, le reazioni avvengono tutte (o quasi) nel solvente. Da questa idea, parte per rendere tutte le reazioni acido-base, delle sostituzioni del genere: $A:B' + A':B \rightleftharpoons A:B + A':B'$ dove siano A' e B' il solvente stesso, A e B un generico acido e una generica base. Gli ioni delle terre rare Ln^{3+} sono acidi hard, con una marcata affinità per basi hard che leghino attraverso l'ossigeno. L'acqua risponde perfettamente al requisito e questo rende conto della difficile lavorabilità in soluzione acquosa di questi ioni. Si applica il termine hard, "duro", alle specie naturalmente piccole, con stati di alta carica e difficilmente polarizzabili. Soft, "molle", si dice di quelle specie chimiche che sono naturalmente grandi, hanno stati di bassa carica e sono facilmente polarizzabili. Tra gli acidi duri si annoverano: H^+ , ioni alcalini (ad es. Na^+), Ti^{4+} , Cr^{3+} , Cr^{6+} , BF_3 , Ioni Ln^{3+} . Comunemente, acidi e basi interagiscono e le interazioni più stabili sono quelle a carattere "duro-duro" (maggior carattere di legame ionico) e a carattere "molle-molle" (maggior carattere di legame covalente). Dal punto di vista della struttura elettronica, il carattere di "durezza" e di "tenerezza" è legato rispettivamente alla maggiore e alla minore differenza di energia esistente tra gli orbitali di frontiera. Da ciò si spiega anche la diversa polarizzabilità e comportamento nei confronti dei campi esterni perturbanti, fattore importante per l'interpretazione quantomeccanica del legame chimico.

⁹ Un complesso (detto anche ione complesso o composto di coordinazione) in chimica e in biochimica è il prodotto della formazione, spesso reversibile, di un legame tra un atomo o ione centrale e degli atomi, ioni o molecole che circondano l'atomo centrale. Una definizione più rigorosa di complesso chimico può essere: "Un complesso è un composto chimico in cui un atomo lega un numero di altre specie chimiche superiore al suo numero di ossidazione", per ione complesso si indica lo ione che contiene l'atomo centrale e il ligando in soluzione acquosa mentre per composto di coordinazione si intende il sale secco dello ione complesso. Esistono moltissime tipologie di complessi che vanno dal semplice metallo in soluzione acquosa (coordinato quindi da molecole d'acqua) a complessi metallo-enzimi che prendono parte a svariati processi biochimici. In genere l'atomo centrale è il catione di un metallo di transizione e gli ioni o le molecole che lo circondano si chiamano leganti (o anche ligandi). L'insieme dei leganti forma la sfera di coordinazione del complesso ed il numero dei leganti è detto numero di coordinazione (N.C. o C.N.); tale numero varia, in genere, da 1 a 12. Parametri che influenzano il numero di coordinazione sono le dimensioni e la carica dello ione centrale, il tipo di leganti (leganti molto grandi ed ingombranti riducono il N.C.) e le interazioni all'interno del complesso. I leganti possono formare uno o più legami con l'atomo centrale e, nel secondo caso si dicono agenti chelanti (per affinità con le chele di molti crostacei).

incolore) e come fosfato (bianco polveroso). I complessi carichi vengono eliminati con le urine, inoltre, non sono in grado di attraversare la barriera ematoencefalica integra, ma solo quando è interrotta o alterata nella sua permeabilità (lesioni neoplastiche, demielinizzazioni recenti, flogosi); anche per questo vengono utilizzati come mezzo di contrasto in risonanza magnetica.

Gli ioni di lantanidi hanno mostrato di poter modificare le funzioni di numerosi recettori. Ad esempio gli ioni La^{3+} e Gd^{3+} possono bloccare molti tipi di canali del calcio in numerosi tipi di cellule e di tessuti [186, 181].

Gli effetti fisiologici dei lantanidi osservati a livello cellulare sono dovuti largamente al fatto che le dimensioni dei loro raggi ionici sono simili a quelli del calcio, fatto che li abilita a competere con gli ioni di calcio. Uno studio relativo alle cellule C della tiroide ha mostrato che gli ioni dei lantanidi sono antagonisti dei canali del calcio di tipo T [184, 183].

Gli ioni Gd^{3+} sono anche in grado di inibire gli afflussi di Ca^{2+} e Mn^{2+} nel citoplasma degli epatociti. [182].

Nei neuroni, il Gd^{3+} a concentrazioni di 100 nM – 100 μM può dare direttamente l'avvio al rilascio di neurotrasmettitori [185].

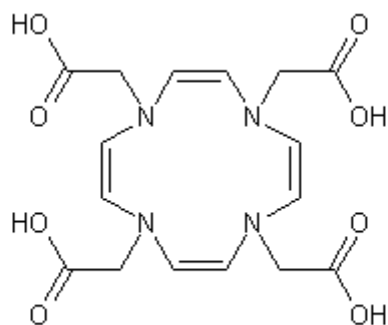
3.3. Tossicità dei mezzi di contrasto paramagnetici per Risonanza Magnetica

La presenza di un centro paramagnetico, influenza i tempi di riallineamento del vettore magnetizzazione dei protoni dell'acqua, la cui risonanza è misurata nella MRI a scopo diagnostico. Dal momento che le lesioni neoplastiche sono più ricche di acqua rispetto alle zone circostanti e che il mezzo di contrasto tende a stabilirvisi, ne risulterà un'immagine più nitida.

Sono molti i fattori che influenzano l'efficacia del mezzo di contrasto; essi cambiano la loro influenza sulla rilassività dei protoni a seconda della posizione del protone stesso rispetto al centro paramagnetico (sfera interna o coordinazione diretta; sfera esterna o interazioni non covalenti). Ne ricordiamo alcuni: la distanza protone-Gd (più breve è la distanza più velocemente il vettore magnetizzazione si riorienterà), il tempo di vita dell'acqua legata (più protoni subiscono l'influenza diretta del Gd, più saranno i vettori riorientati rapidamente). Per questo sono stati messi a punto dei leganti azamacrociclici poliamminopolicarbossilici che, con una cinetica lentissima, riescono a complessare 8 dei 9 siti di coordinazione dello ione. Portano però problemi di ingombro sterico¹⁰, rendendo, talvolta, difficilmente accessibile l'unica molecola d'acqua di coordinazione. Il capostipite è il DOTA (come sale megluminico dell'acido gadoterico, fig. 3.2), con i suoi derivati liposomiali, come il DOTA-DSA, che hanno una funzione con una doppia coda lipofila, simile a quella dei fosfolipidi¹¹.

¹⁰ L'ingombro sterico, in chimica è il fenomeno prodotto dalla vicendevole repulsione elettrostatica tra le nubi elettroniche degli atomi e dei legami che formano una molecola.

¹¹ Il fosfolipide è una molecola composta da una regione lipidica (insolubile in acqua e solubile in solventi organici) e da un residuo di acido ortofosforico (gruppo fosfato).



2,2',2'',2'''-[(2Z,5Z,8Z,11Z)-1,4,7,10-tetraazacyclododeca-2,5,8,11-tetraene-1,4,7,10-tetrayl]tetraacetic acid

Fig. 3.2 - Struttura del DOTA

Un altro tipo di leganti utilizzati sono il DTPA (acido dietilen-triamino-pentacetico o acido pentetico, fig. 3.3) a formare il Gd-DTPA (sale dimegluminico dell'acido gadopentetico) e i suoi derivati, come il MS-325, contenenti una struttura lipofila.

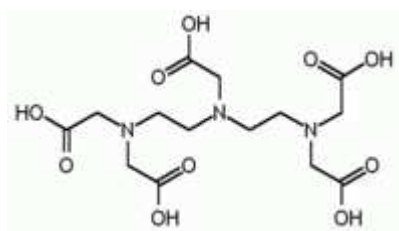


Fig. 3.3 - Struttura del DTPA

Gli agenti per la RMN che sono stati studiati comprendono EDTA, DTPA, NOTA, DOTA, TETA, EDTMP e HAM. Il Gd-DTPA è uno dei preferiti per il suo elevato coefficiente di contrasto e la sua bassa costante di dissociazione. Il suo basso tempo di dimezzamento biologico non solo va a favore della sicurezza ma migliora anche il rapporto di concentrazione T/B. Grazie alla presenza della BBB, il rapporto T/N del Gd-DTPA per i tumori cerebrali è comunque molto alto.

Sebbene gli ioni di Gd^{3+} siano tossici, alcuni composti hanno una tossicità molto bassa. Il Gd-DTPA viene somministrato per via endovenosa al paziente in una dose equivalente a $78.9\mu g$ di ^{157}Gd per g di peso corporeo. Poiché il composto viene somministrato per via endovenosa e il volume sanguigno è 1/13 del peso del corpo umano, la massima concentrazione di Gd nel sangue sarà 13 volte superiore rispetto a quella iniettata, cioè $1020\mu g$ di ^{157}Gd per g di peso corporeo. L'immediata diffusione, nell'immagine MR delle lesioni cerebrali, indica che, in seguito alla somministrazione del Gd-DTPA, i chelati diffondono rapidamente nelle cellule tumorali attraverso la BBB. La concentrazione del Gd-DTPA nel plasma decade al 30% della concentrazione iniziale in 5 minuti. Assumendo che questo equilibrio di concentrazioni si ha in questo tempo si può ipotizzare che la concentrazione di gadolinio nel tumore sarà $300\mu g$ di ^{157}Gd per g di tumore. Questa elevata concentrazione nella lesione è più che sufficiente a rilasciare una adeguata dose terapeutica a tumori di dimensioni standard.

Dopo l'iniezione di un mezzo di contrasto in un tessuto, la concentrazione del mezzo di contrasto aumenta fino a quando comincia a diminuire quando inizia ad essere eliminato dai tessuti. In generale, un aumento del contrasto è ottenuto da un tessuto che ha una più alta affinità o vascolarizzazione che un altro. Molti tumori per esempio hanno una captazione (*uptake*) di Gd maggiore che i tessuti circostanti, che causa una diminuzione del T_1 e un più alto segnale.

I mezzi di contrasto in genere sono i prodotti farmaceutici di più largo impiego a livello mondiale. Tuttavia quelli paramagnetici per utilizzo nella Risonanza Magnetica costituiscono una categoria di farmaci totalmente differente rispetto a quelli più comunemente usati per radiografie, TAC ed ultrasonografie. I mezzi di contrasto in R.M.N. si basano sul fenomeno della *suscettività magnetica* (χ) : essa è l'entità della magnetizzazione positiva o negativa che una determinata sostanza induce nei confronti del campo magnetico nel quale viene introdotta [64].

Essa cioè dimostra una *suscettività magnetica positiva* se determina la formazione di una magnetizzazione aggiuntiva al campo, cioè un flusso magnetico che si somma a quello del campo principale (sostanza paramagnetica, super-paramagnetica, ferromagnetica) o, viceversa, essa dimostra una *suscettività magnetica negativa* se genera (sostanza diamagnetica) una riduzione della magnetizzazione presente al momento. Quest'ultima crea un flusso magnetico che si oppone al campo principale e dimostra una repulsione molto debole.

L'utilizzo dei mezzi di contrasto paramagnetici per MRI, dal punto di vista tossicologico, è considerato molto più sicuro dell'analogo impiego di mezzi di contrasto iodati nelle TAC. Infatti la quantità di mezzo di contrasto paramagnetico che si deve iniettare endovena per ottenere un effetto ottimale è notevolmente inferiore alla quantità di mezzo di contrasto iodato idrosolubile usualmente impiegato in tomografia assiale computerizzata: 0,5-5 g per paziente nel primo caso, 50-200 g per paziente nel secondo caso. Gli ioni metallici utilizzati per le loro caratteristiche paramagnetiche sono tuttavia tossici. La tossicità degli ioni metallici è dovuta al fatto che gli stessi possono legarsi agli atomi di ossigeno, azoto o zolfo contenuti nelle macromolecole proteiche, alterandone sostanzialmente struttura e funzione. Per questo motivo gli ioni metallici vengono somministrati sotto forma di chelati stabili.

La chelazione è il procedimento con il quale una molecola organica chiamata chelante stabilisce più legami di coordinazione con uno ione metallico arrivando alla formazione di un composto che prende il nome di chelato.

E' da rilevare che la chelazione non è sempre tale da portare ad una detossificazione del gadolinio che, complessato con un altro chelante come l'EDTA, risulta addirittura più tossico di quando si trova allo stato libero (sale) nonostante che il composto gadolinio-EDTA sia molto stabile.

Come sappiamo il gadolinio non chelato, posto in soluzione acquosa, interagisce con l'H esplicando così il suo potere rilassante: la chelazione con DTPA diminuisce drasticamente la tossicità, ma scherma e circonda il gadolinio aumentando la distanza di quest'ultimo dai protoni risonanti ed abbassandone quindi di circa la metà il potere rilassante, che rimane tuttavia assai notevole.

Gli studi sugli animali non hanno dimostrato alcuna interazione del Gd-DTPA con i sistemi biologici o con i meccanismi immunitari; il chelato viene eliminato attraverso i reni a livello glomerulare per il 90% ed ha una emivita plasmatica di circa 20 minuti.

In relazione alle dimensioni della molecola il Gd-DTPA si distribuisce nei compartimenti extracellulari e pertanto l'entità dell'influenza sul segnale RMN di un organo è proporzionale allo spazio extracellulare dell'organo stesso.

A livello renale il Gd-DTPA oltre a situarsi nel compartimento vascolare ed interstiziale raggiunge anche quello endotubulare: questa espansione dello spazio extracellulare ed in particolar modo la concentrazione determinata dal riassorbimento dell'acqua spiegano la marcata influenza sul segnale del rene e della vescica; a quest'ultimo livello si possono ben evidenziare le varie intensità di segnale derivanti da differenti concentrazioni di mezzo di contrasto.

Il Gd-DTPA non supera la barriera ematoencefalica quando questa è integra e pertanto non influenza il segnale RMN derivante dal tessuto cerebrale in condizioni di normalità; al contrario, in presenza di alterazioni di tale barriera si distribuisce non solo nel compartimento intravasale, ma anche in quello interstiziale influenzando così il segnale derivante dal processo patologico che ha provocato l'alterazione della barriera stessa.

La tossicità di un mezzo di contrasto paramagnetico è direttamente proporzionale alla dissociazione del chelato. Infatti sia gli ioni metallici liberi, come si è detto, che il gruppo chimico chelante libero hanno azione tossica. La causa della tossicità dei gruppi chelanti liberi è meno conosciuta rispetto a quella degli ioni metallici, essa è almeno in parte dovuta al fatto che gli stessi possono chelare ioni metabolicamente essenziali, come per esempio il calcio. Per tutti questi motivi uno dei filoni più importanti della ricerca sui mezzi di contrasto paramagnetici consiste nell'ottenimento di chelati sempre più stabili. Citiamo di seguito i prodotti attualmente più utilizzati in campo di MRI (vedi anche la fig. 3.4).

Il Gd-DTPA (*Magnevist®*), gadopentate dimeglumine, acido gadopentetico (chelante è l'acido dietilen-tetra-penta-acetico) è idrofilico, molto simile per comportamento farmacologico al DTPA-^{99m}Tc, quest'ultimo impiegato per Scintigrafia renale. Si lega in modo reversibile all'albumina sierica umana. Non penetra nella membrana cellulare, diffonde esclusivamente nel compartimento vascolare ed extra-cellulare corporeo, e non attraversa la membrana emato-encefalica intatta. La sua escrezione è glomerulare, con emivita plasmatica di circa 90 minuti. Non viene metabolizzato [65]. È necessario minimizzare la dissociazione in vivo del Gd-DTPA, poiché il gadolinio acetato o cloruro tende con il tempo ad accumularsi nel fegato, nella milza e nel femore, dopo essere uscito dagli altri organi di temporaneo accumulo (cuore, polmoni, reni, cervello e muscoli scheletrici). Il massimo accumulo si ha al fegato, con saturazione aggiuntiva dell'osso [66].

Il Gd-DOTA (*Dotarem®*), gadoterate meglumine, acido gadoterico (chelante è l'acido tetrazaciclo-dodecano-tetracetico), è ionico come il Gd-DTPA.

Viceversa, sia il Gd-HP-DO3A (gadoteridolo), sia il Gd-DTPA-BMA (gadodiamide) e, infine, il Gd-BT-DO3A (gadobutrolo), non si dissociano in forma ionica in soluzione. Nel gadoteridolo, il gadolinio è legato a un tricarbossi-metil-idrossi-propil-tetrazaciclododecano. Nel gadodiamide, i due gruppi carbossilici del DTPA sono sostituiti da gruppi ammidici. Il *Magnevist®* e il *Dotarem®* sono attualmente considerati mezzi di contrasto paramagnetici di prima generazione; viceversa, il gadoteridolo, il gadodiamide e il gadobutrolo sono considerati di seconda generazione. La rilassività e la bio-distribuzione di tutti questi chelanti del gadolinio sono sovrapponibili. Cambia invece l'osmolarità, la stabilità in vivo e la tossicità relativa.

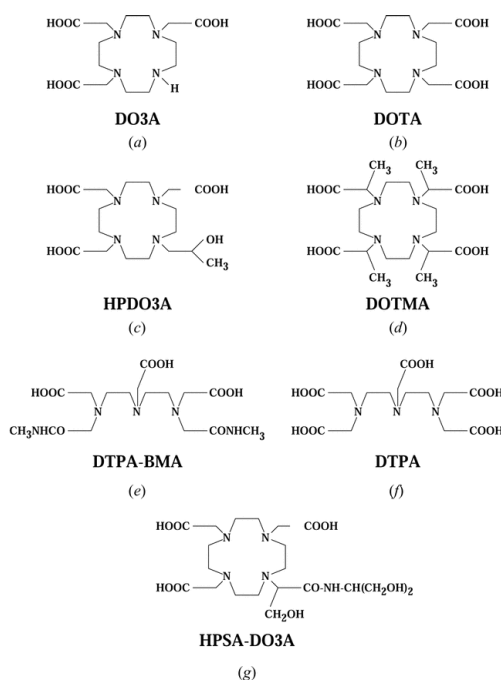


Fig. 3.4 – Sette differenti complessi che legano il gadolinio.

- (a) DO3A, 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triacetic acid;
- (b) DOTA, 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid;
- (c) HPDO3A, 10-(2-hydroxypropyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triacetic acid;
- (d) DOTMA, *a,a',a'',a'''*-tetramethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid;
- (e) DTPA-BMA, diethylenetriaminepentaacetic acid bismethylamide;
- (f) DTPA, diethylenetriaminepentaacetic acid;
- (g) HPSA-DO3A, 10-(2-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]amino]-1-(hydroxymethyl)-2-oxoethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triacetic acid.

Al di là del rischio generico di ipersensibilità al farmaco, proprio di ogni formulazione iniettabile, i piccoli volumi iniettati e le caratteristiche farmacologiche permettono tranquillità di impiego tanto che, anche nei foglietti illustrativi, non è indicata alcuna controindicazione assoluta né è espressamente richiesto alcune esame ematochimico preliminare. La tossicità dei mezzi di contrasto per MRI basati sul gadolinio dipende comunque dalla quantità di gadolinio che si dissocia dal suo chelato e si deposita nei tessuti.

I mezzi di contrasto paramagnetici, come sottolineato dalla nota del Ministero Della Sanità del 17-9-1997 [67], non hanno motivo di essere considerati alla pari dei mezzi di contrasto iodati, perché il ridotto volume di sostanza, o il ridotto numero di moli di sostanza iniettati, rende nulle le reazioni chemiotossiche dose dipendenti, e, trascurabili, anche le reazioni anafilattoidi non prevedibili non dose dipendenti.

Queste non sono totalmente annullate, perché comunque presenti, anche se veramente eccezionali, per qualunque formulazione iniettabile. Da questo punto di vista sono state solo impropriamente considerate nel passato assimilabili all'iniezione di MdC iodati ed ugualmente precedute da una batteria sistematica di esami di laboratorio. La nota del Ministero della Sanità del '97 ha smentito anche questo atteggiamento, perché inutile, in considerazione della "tranquillità" con cui possono essere impiegati. Esistono comunque uniche o sporadiche segnalazioni di reazioni che, per la loro assoluta rarità, convalidano la profonda differenza esistente tra sostanze paramagnetiche e mezzi di contrasto iodati.

In altre parole i piccoli volumi iniettati e le diverse caratteristiche farmacologiche permettono tranquillità di impiego, pur tenendo in considerazione i rischi generici di ipersensibilità, caratteristici di ogni formulazione iniettabile[68].

Proprio grazie alla innocuità dei mezzi di contrasto paramagnetici, il loro utilizzo è estremamente diffuso, talora anche in doppia o tripla dose, per evidenziare le patologie più fini (es. metastasi cerebrali). Per la sua sensibilità al “flusso”, la tecnica RM viene sempre più utilizzata anche per lo studio non invasivo dei distretti vascolari (angio RM) e per lo studio dei distretti vascolari del collo e del cranio e per la valutazione dell'aorta toracica e addominale. La RM è ancora in pieno sviluppo tecnologico e nuove metodiche basate su parametri fisici come la “diffusione molecolare” cominciano a fornire informazioni utili sulle alterazioni della diffusione e della perfusione, fondamentali per il riconoscimento precoce delle lesioni ischemiche. Altre metodiche RM consentono di esplorare in modo non invasivo l'intestino e le vie biliari (entero RM, colangio RM). Infine la RM può fornire informazioni utili sul metabolismo tissutale (spettroscopia RM), indagini dinamiche dei parenchimi (fegato, reni, mammella, utero), indagini dinamiche delle articolazioni.

Sebbene il gadolinio sia considerato sicuro a livello sistemico, va anche evidenziato che alcuni studi hanno identificato tossicità in alcuni tipi di tessuti e cellule [69, 70, 71].

Vale la pena di ricordare che proprio i composti del Gadolinio sono stati proposti per eseguire indagini con mezzo di contrasto (angiografia digitalizzata) in soggetti con grave insufficienza renale o anuria, come una delle alternative possibili per un esame non sostituibile.

Ciò convalida il fatto che i composti del Gadolinio, per la loro radiopacità relativa, sono ritenuti più sicuri proprio nelle situazioni più a rischio di grave insufficienza renale.

Il Gadolinio è impiegato da anni in tutto il mondo senza aver causato gravi complicanze.

I più comuni effetti indesiderati sono: lieve cefalea e/o nausea e senso di bruciore al sito di iniezione. In una bassa percentuale di casi può presentarsi un calo pressorio e sensazione di testa vuota. L'allergia al Gadolinio è rara. Sono necessarie precauzioni per i pazienti con problemi renali.

Nelle tabelle che seguono (tabb 3.1 e 3.2) sono riportate le posologie tipiche e le concentrazioni plasmatiche raggiunte, ricavate dalle schede di presentazione dei vari prodotti da parte delle rispettive case farmaceutiche (le schede sono riportate in appendice 1).

Da questi dati si risale facilmente alla concentrazione plasmatica del gadolinio. Infatti ad una millimole di principio attivo corrisponde sempre una millimole di gadolinio in quanto la molecola contiene un atomo di gadolinio.

Gli studi condotti presso il Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute [137] hanno evidenziato che nei topi, la LD50 acuta per iniezione endovena di gadoteridolo è risultata di 11 - 14 mmol/kg e la dose mortale minima endovenosa nei ratti è maggiore di 10 mmol/kg. Negli studi condotti per due settimane con il gadoteridolo, nessun effetto serio è stato osservato nei topi con somministrazione di 3 mmol/kg o nei cani con somministrazione quotidiana di 1.5 mmol/kg. In una serie di studi condotti sulla riproduzione non è stato rilevato alcun effetto sulla fertilità, sulle prestazioni riproduttive o sullo sviluppo postnatale nei ratti dopo somministrazione di dosi di 1.5 mmol/kg o inferiori.

Nessun effetto teratogeno è stato osservato con dosi di 6 mmoli/kg nei conigli e di 10 mmoli/kg nei ratti. Questi studi permettono di concludere che esiste un notevole margine di sicurezza per l'uso clinico del gadoteridolo in MRI.

Farmaco	Posologia tipica per RMN (ml/kg di peso corporeo)	Quantità di principio attivo in 1 ml di prodotto			Quantità di Gd corrispondente
Magnevist	0,2-0,6	Gd-DTPA	0,5 mmoli	469 mg	78.62 mg
Gadovist	0,1-0,2	Gd-BT-DO3A	1 mmole	604.72 mg	157.25 mg
Multihance	0,1-0,2	Gd-BOPTA	0,5 mmoli	529 mg	78.62 mg
Omniscan	0,2-0,6	Gd-DTPA-BMA	0,5 mmoli	287 mg	78.62 mg
Prohance	0,2-0,6	Gd-HP-DO3A	0,5 mmoli	279,3 mg	78.62 mg

Tab. 3.1 – Posologia tipica per RMN di vari composti del Gd

Farmaco	Dopo somministrazione (per kg di peso corporeo)	Concentrazione plasmatica raggiunta (per l di plasma)	
Magnevist	0,2 ml/kg	0,6 mmoli/l dopo 3 min	0,24 mmoli/l dopo 60 min
Gadovist	0,1 ml/kg	0,59 mmoli/l dopo 2 min	0,3 mmoli/l dopo 60 min

Tab. 3.2 – Concentrazione plasmatici raggiunta da vari composti del Gd per RMN

Presso il Dipartimento di Radiologia dell'Università dell'Arizona è stata condotta una serie di test sui topi per valutare la tossicità acuta, sub-acuta e ritardata per il Gd-DTPA liposomico, per i liposomi in bianco e per il Gd-DTPA non liposomico [138]. Negli esperimenti sub-acute i topi venivano sottoposti ad iniezione endovenosa (iv) con 0.3 mmol/kg di Gd-DTPA al giorno per 30 giorni sotto forma di Gd-DTPA libero, di Gd-DTPA liposomico, o di una quantità equivalente di lipidi in liposomi in bianco senza Gd-DTPA. Il LD50 acuto interpolato di Gd-DTPA liposomico e non liposomico era simile (LD50 = 5.7 mmol/kg Gd-DTPA). Nella tossicità sub-acuta con dosi elevate prolungate di Gd-DTPA liposomico si è prodotta splenomegalia, cardiomegalia, linfocitopenia ed ipergammaglobulinemia. Il Gd-DTPA non liposomico ha causato lieve cardiomegalia ed ha alterato gli enzimi del fegato. I liposomi in bianco hanno causato splenomegalia relativamente lieve ma pochi altri cambiamenti. L'esame della tossicità ritardata tre mesi dopo la prova sub-acuta ha provato che la maggior parte dei cambiamenti causati dal Gd-DTPA liposomico erano reversibili.

Gli studi farmaceutici condotti sulla tossicità per somministrazioni ripetute del Gd-DTPA hanno rivelato vacuolizzazione a livello delle cellule dei tubuli renali, con marcata evidenza di reversibilità dell'effetto. Non sono state osservate insufficienze funzionali; indagini al microscopio elettronico condotte sui reni di ratto hanno evidenziato che nella vacuolizzazione rilevata si è trattato primariamente di un fenomeno di accumulo. Gli effetti di maggiore gravità sono stati riscontrati nel ratto piuttosto che nella scimmia, probabilmente a causa della clearance renale più elevata presente nei primi. A seguito di somministrazione singola anche a dosaggi 100 volte superiori alla dose clinica, nelle scimmie non sono stati osservati effetti sui reni.

Per quanto riguarda la tossicità riproduttiva, nel coniglio sono stati osservati un numero crescente di riassorbimenti precoci e un lieve ma significativo aumento del numero di anomalie fetali (in particolare idrocefalo e arti a rotazione anomala) a dosaggi per i quali

era stata rilevata scarsa o assente tossicità materna (esposizione pari rispettivamente a 2 e 5 volte l'esposizione umana prevista).

Le procedure di uso endovena degli agenti di contrasto per MRI costituiscono una pratica clinica ben affermata. Sono state condotte numerose indagini per valutare gli aspetti di sicurezza di questi agenti [139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152]. I principali agenti di contrasto basati sul gadolinio attualmente sono quattro:

- (1) Gadopentetate Dimeglumine (Gd-DTPA o Magnevist, Berlex Laboratories, Monteville, NJ)
- (2) Gadoteridol (Gd HP-DO3A o ProHance, Bracco Diagnostics, Princeton, NJ)
- (3) Gadodiamide (Gd DTPA-BMA o Omniscan, Amersham Health, Princeton, NJ)
- (4) Gadoversetamide (Optimark, Mallinckrodt Inc., St. Louis, MO)

Questi agenti di contrasto per MRI non possono essere ben differenziati per i loro effetti. In particolare le rilassività T1 e T2 non sono statisticamente differenti ed in pratica si può utilizzare uno qualunque di essi.

I profili generali di sicurezza per i quattro differenti agenti di contrasto sono paragonabili. L'incidenza totale di eventi avversi per questi agenti di contrasto MRI è inferiore al 5%. L'incidenza di ogni singolo evento avverso è circa l'1% di tutti i pazienti, o più bassa. Di gran lunga le reazioni più comuni sono nausea, emicrania, ronzio e vomito. Si sono inoltre verificate altre reazioni, anche se con frequenze di meno dell'1%. Le più gravi anche se estremamente rare sono quelle anafilattiche. Per questo motivo gli operatori di MRI devono essere sempre pronti ad intervenire in caso si manifestino reazioni anafilattiche.

Recentemente, è stato suggerito che i mezzi di contrasto basati sul gadolinio potrebbero essere usati per gli esami radiologici in pazienti con danno renale significativo, precedente reazione generalizzata severa ai mezzi di contrasto iodati o malattia della tiroide in procinto di subire il trattamento con iodio radioattivo; tuttavia, le indicazioni ed i rischi di usare gli agenti al gadolinio in questo modo non sono ben noti; quindi, il comitato di sicurezza sui mezzi di contrasto della società europea della radiologia urogenitale ha rivisto la letteratura per pubblicare un articolo di posizione a questo proposito. Una revisione completa della letteratura è stata effettuata ed il rapporto risultante è stato discusso al nono simposio europeo sulla radiologia urogenitale a Genova nel giugno del 2002 [153]. La revisione della letteratura indica che secondo i dati sperimentali su animali, i mezzi di contrasto basati sul gadolinio hanno più potenziale nefrotico dei mezzi di contrasto iodati nelle dosi che portano ad una attenuazione equivalente dei raggi X; quindi, i mezzi di contrasto basati sul gadolinio non dovrebbero sostituire i mezzi di contrasto iodati per gli esami radiografici su pazienti con insufficienza renale. Per i pazienti con precedente reazione generalizzata severa ai mezzi di contrasto iodati o malattia della tiroide in procinto di subire il trattamento con iodio radioattivo i mezzi di contrasto basati sul gadolinio, nelle dosi endovenose approvate, fino a 0.3 mmol/kg di peso corporeo non forniranno informazioni radiografiche diagnostiche nella maggior parte dei casi. i mezzi di contrasto basati sul gadolinio non sono pertanto approvati per gli esami radiografici.

Concludiamo dicendo qualcosa anche sulla molecola Gd-Tex (fig. 3.5) utilizzabile anche come mezzo di contrasto per MRI.

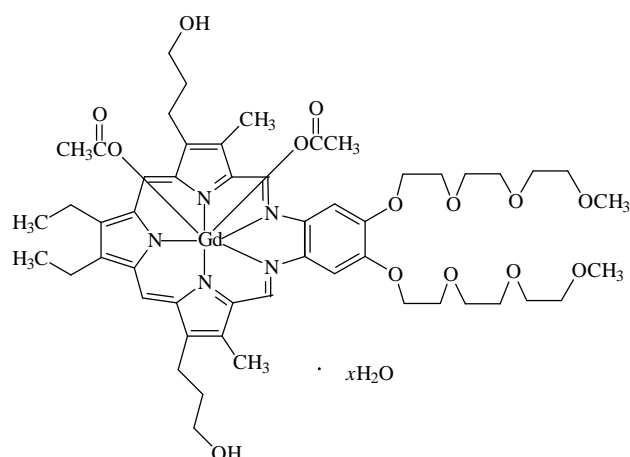


Fig. 3.5 – Struttura chimica della molecola di Gd-Tex (*motexafin gadolinium*)

La somministrazione endovenosa di Gd-Tex (peso molecolare 1148) è stata ben tollerata fino a 22,3 mg/kg (19,4 $\mu\text{mol/kg}$) che costituisce la MTD (*maximally tolerated dose*) [168] e dopo tale somministrazione viene raggiunta una concentrazione plasmatica di 0,13 mmoli/l dopo un'ora e mantenuta nelle 24 ore successive ad un livello di 0,035 mmoli/l. Alcuni risultati dei recenti studi sono riassunti nella tabella 3.3. Per l'utilizzo con la MRI si raccomanda di impiegare dosi di Gd-Tex comprese tra 4,0 mg/kg e 16,7 mg/kg. A differenza dei mezzi di contrasto convenzionali il miglioramento del segnale MRI dovuto a somministrazione di Gd-Tex persiste fino a 14 ore dopo una singola iniezione i.v. nonostante i livelli plasmatici si riducano con un tempo di dimezzamento medio di 7,4 ore a causa dell'uptake intracellulare e della ritenzione del Gd-Tex nelle cellule tumorali.

	Cohort												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Dose (mg/kg)	0.6	0.9	1.1	2.0	2.9	4.0	5.4	7.1	9.5	12.6	16.7	22.3	29.6
Asthenia													1
Nausea									1				
Vomiting									1				
Hemolytic anemia											1		
Renal failure													2
Dyspnea													1
Myalgia													1
Photophobia													1
Patients with serious adverse events									1		1		2

Tab. 3.3 – Casi di reazione tossicologica alla somministrazione di Gd-Tex in un recente studio tossicologico[168]

PARTE SECONDA- FISICA DELLA GDNCT

Capitolo 4 - Analisi del tasso di reazione

4.1. Spettro neutronico

Come già detto il gadolinio presenta una elevata sezione d'urto per i neutroni dando luogo a varie reazioni di cattura, tra le quali la principale è la $Gd^{157}(n,\gamma) Gd^{158*}$. L'efficacia del trattamento GdNCT dipende fortemente dall'accoppiamento della caratteristica del fascio neutronico irraggiante (intensità e spettro) e della sezione d'urto del Gd^{157} . Si precisa che, per semplificare la fase iniziale della ricerca, si è scelto di utilizzare solo il gadolinio 157. Nella figura che segue è riportato l'andamento della sezione d'urto per la reazione $Gd^{157}(n,\gamma) Gd^{158*}$ al variare dell'energia dei neutroni incidenti. Esistono delle risonanze tra 1 e 200 eV.

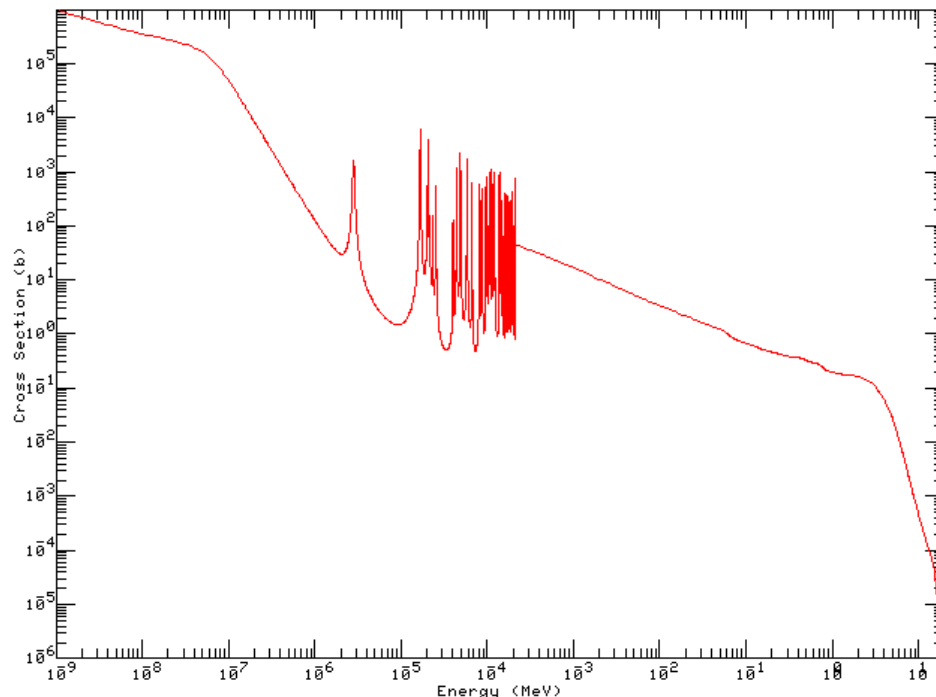


Fig 4.1 - Andamento della sezione d'urto per la reazione $Gd^{157}(n,\gamma) Gd^{158*}$ al variare dell'energia dei neutroni incidenti

Naturalmente la reazione di cattura da parte del gadolinio non è l'unico fenomeno che si presenta nel trattamento GdNCT. Si devono considerare tutte le reazioni che si verificano nei tessuti esposti alle radiazioni.

Sia nei tessuti tumorali, sia in quelli sani è presente azoto con concentrazioni intorno al 2% in peso. L'azoto assorbe i neutroni tramite la reazione $N^{14}(n,p) C^{14}$. In questo caso il protone e l'atomo di carbonio vengono emessi con energie di 0,59 MeV e 40 keV rispettivamente e con liberi cammini medi di 10,9 μm e di 0,3 μm rispettivamente. L'azoto presenta alle energie termiche (2200 m/s) una sezione d'urto di 1,81 barn. Nella figura 4.2 è riportato l'andamento della sezione d'urto per la reazione $N^{14}(n,p) C^{14}$ in funzione dell'energia dei neutroni.

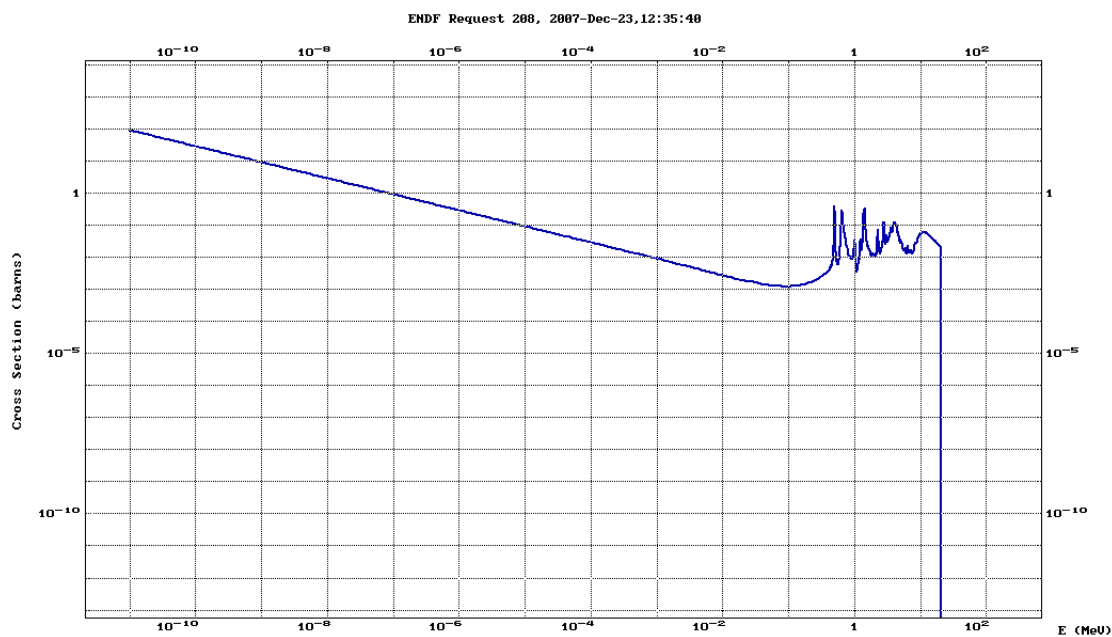


Fig. 4.2 - Andamento della sezione d'urto per la reazione $N^{14}(n,p)C^{14*}$ al variare dell'energia dei neutroni incidenti

I neutroni termici vengono catturati facilmente anche dall'idrogeno presente in tutti i tessuti, dando luogo alla reazione $H^1(n,\gamma)D^2$ caratterizzata da una sezione d'urto termica di 0,332 barn. Per ogni cattura viene emesso un fotone gamma da 2,22 MeV. Sebbene la sezione d'urto sia relativamente piccola se confrontata con le sezioni d'urto sia del gadolinio sia dell'azoto, questa reazione di cattura si verifica frequentemente a causa dell'elevata concentrazione dell'idrogeno in tutti i tessuti (circa il 10% un peso). Questi fotoni, essendo radiazione a basso LET, hanno cammini liberi medi elevati. Nella figura 4.3 è riportato l'andamento della sezione d'urto dell'idrogeno per cattura neutronica.

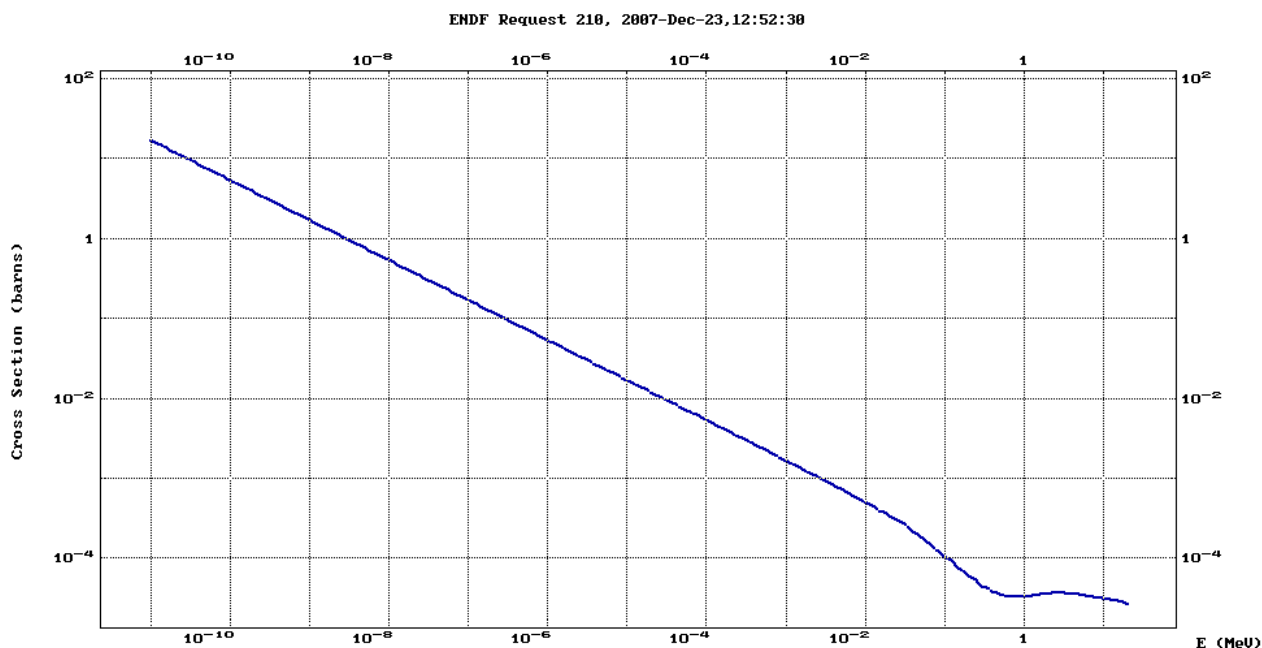


Fig. 4.3 - Andamento della sezione d'urto per la reazione $H^1(n,\gamma)D^2*$ al variare dell'energia dei neutroni incidenti

Lo scattering dei neutroni sugli atomi di idrogeno contribuisce alla deposizione di energia nei tessuti attraverso il conseguente rallentamento dei protoni di rinculo (*proton recoil*). In figura 4.4 è riportato l'andamento della sezione d'urto di scattering elastico dei neutroni.

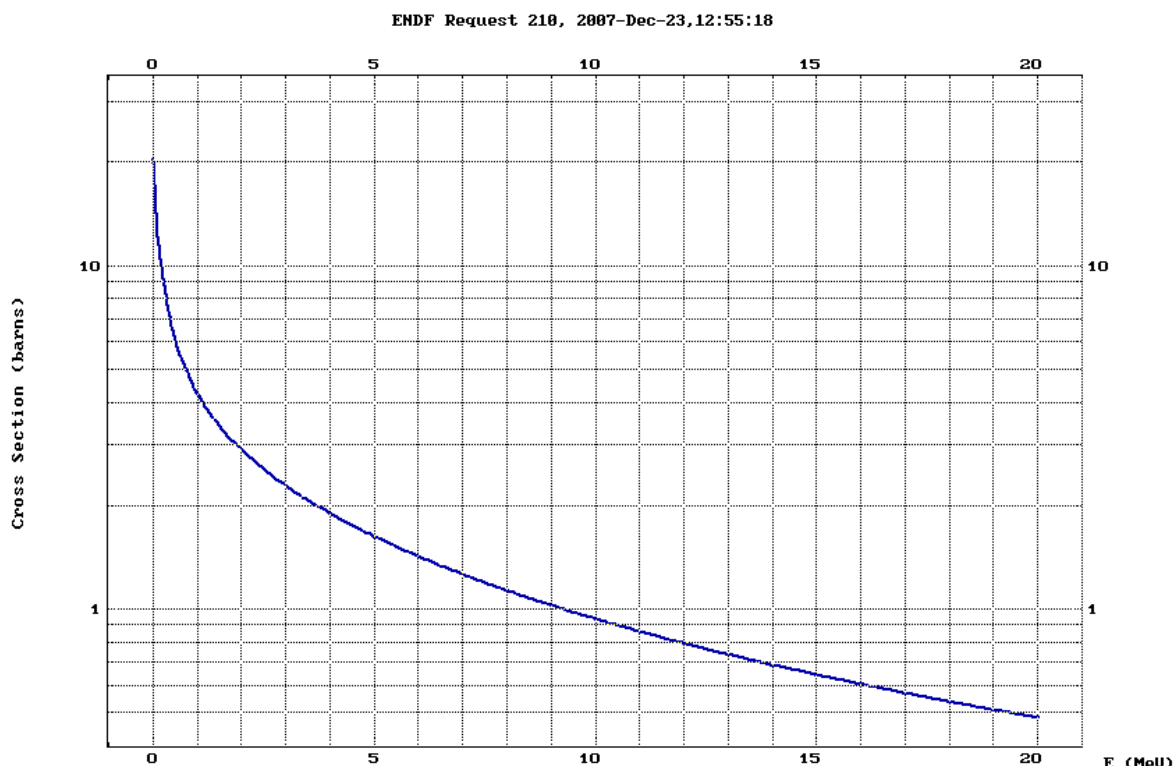


Fig. 4.4 - Andamento della sezione d'urto di scattering elastico sui nuclei di H^1 al variare dell'energia dei neutroni incidenti

Il protone da rinculo in movimento, essendo particella carica, può perdere la sua energia in due diversi modi: in misura maggiore tramite collisioni con gli elettroni di legame ed in misura minore attraverso la repulsione elettrostatica da parte degli altri nuclei che deflettono i protoni (il cosiddetto scattering Rutherford). La perdita di energia dovuta alle interazioni nucleari è concentrata in pochi eventi, mentre le interazioni con gli elettroni sono distribuite più uniformemente lungo il percorso dei protoni. A livello di analisi microdosimetriche lo scattering Rutherford viene solitamente trascurato.

Il problema dello spettro neutronico è di notevole importanza. Infatti la sezione d'urto di cattura da parte del gadolinio varia con l'energia del neutrone incidente (fig. 4.1). Inoltre anche per il fenomeno del *proton recoil* si deve tenere conto che l'energia del protone di rinculo dipende significativamente dall'energia del neutrone incidente. In questo caso, assumendo che la massa del neutrone sia uguale alla massa del protone e che il tasso di fluenza sia uniforme, la direzione iniziale del protone sarà isotropa e l'energia del protone di rinculo dopo la collisione E'_p è fornita dall'equazione

$$E'_p = \frac{1}{2} E_n (1 - \cos \theta)$$

dove E_n è l'energia del neutrone incidente e θ è l'angolo di scattering nel sistema del centro di massa. Questa formula non è valida per energie termiche (sotto 0,5 eV)

4.2. Esame e scelta della sorgente neutronica

Per quanto riguarda la sorgente energetica è stata eseguita un'analisi comparativa, esaminando una serie di sorgenti monoenergetiche di neutroni (tra 1 keV e 500 keV). In particolare sono state analizzate sia una sorgente da acceleratore che sfrutta la reazione D-T [180, 204, 205, 446] e che potrebbe costituire un'ottima soluzione per un impiego in ospedale, sia quella del TAPIRO, reattore veloce di bassa potenza situato alla Casaccia [202, 203]. I relativi spettri sono riportati nelle figure 4.5 e 4.6.

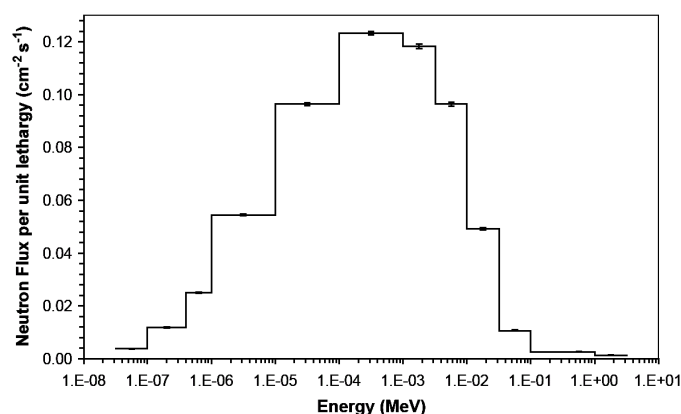


Fig. 4.5 – Spettro all'uscita del canale epitermico del TAPIRO [199]

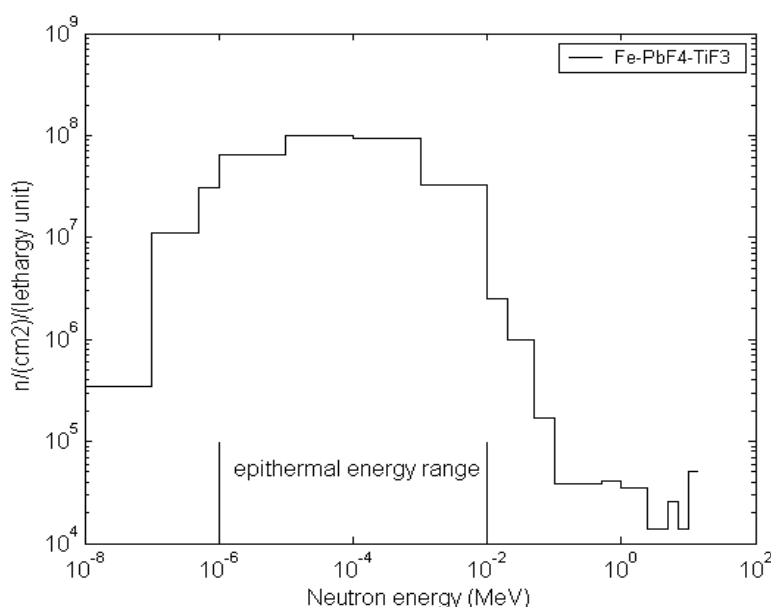


Fig. 4.6 – Spettro ottenuto con facility da sorgente D-T [180]

Sia i due spettri citati, sia quelli monoenergetici sono stati utilizzati per eseguire dei calcoli di dose assorbita per valutare l'assorbimento di dosi neutroniche e gamma in un tumore. L'analisi è stata limitata alla sola testa schematizzata come una serie di ellissoidi [201] (vedi figura 4.7). E' stato utilizzato il codice MCNPX e si è considerato in tutti i casi per il confronto un flusso neutronico totale pari a $1,0 \cdot 10^9$ neutroni/(cm²s). Si è considerato un tumore sferico con 2 cm di diametro (volume 4,19 cm³) posizionato al centro del cranio (posizione più sfavorevole)

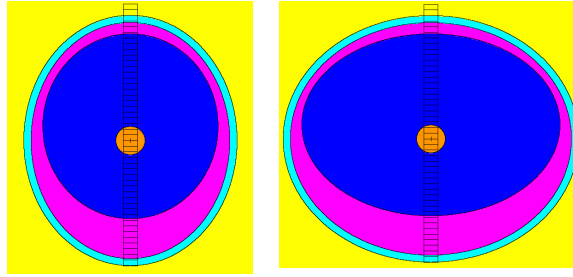


Fig. 4.7 – Schematizzazione della testa nei calcoli di confronto tra i vari spettri neutronici.

Si è voluto considerare due diverse situazioni, con differente distribuzione del gadolinio (nei prossimi capitoli verranno giustificate queste assunzioni):

- 1) gadolinio 157 distribuito solo nel tumore con la concentrazione di 700 ppm;
- 2) gadolinio 157 presente sia nel tumore (sempre con la concentrazione di 700 ppm) sia nel cervello sano (con la concentrazione di 30 ppm); questa situazione nelle figure è indicata come “situazione realistica”.

Nelle figure da 4.8 a 4.11 sono riportati i confronti tra le varie sorgenti per il caso 1, mentre nelle figure da 4.12 a 4.15 sono riportati i confronti per il caso 2.

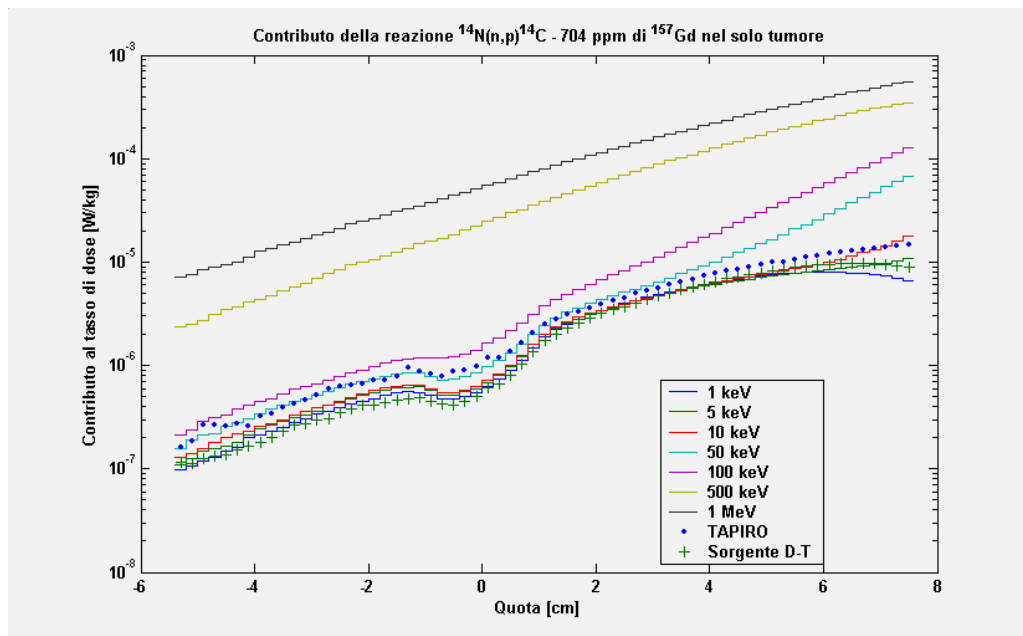


Fig. 4.8 - Caso 1 – 700 ppm nel solo tumore – Contributo della reazione $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$

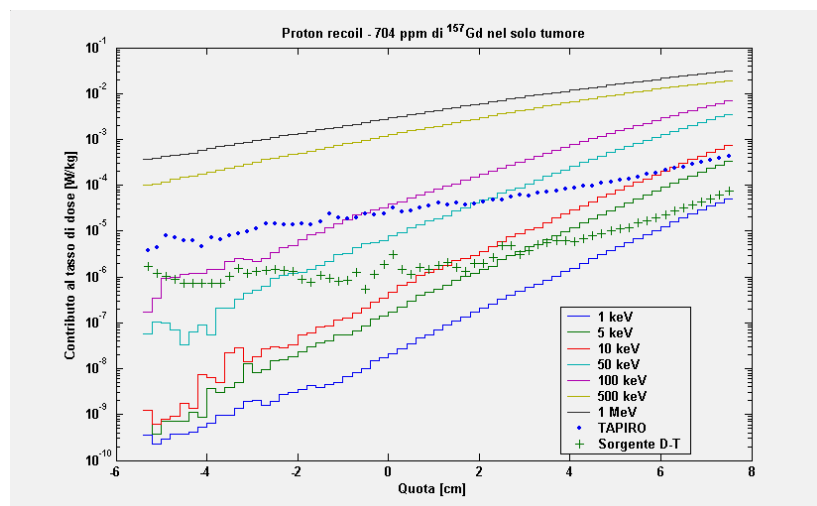


Fig. 4.9 - Caso 1 – 700 ppm nel solo tumore – Contributo del proton recoil

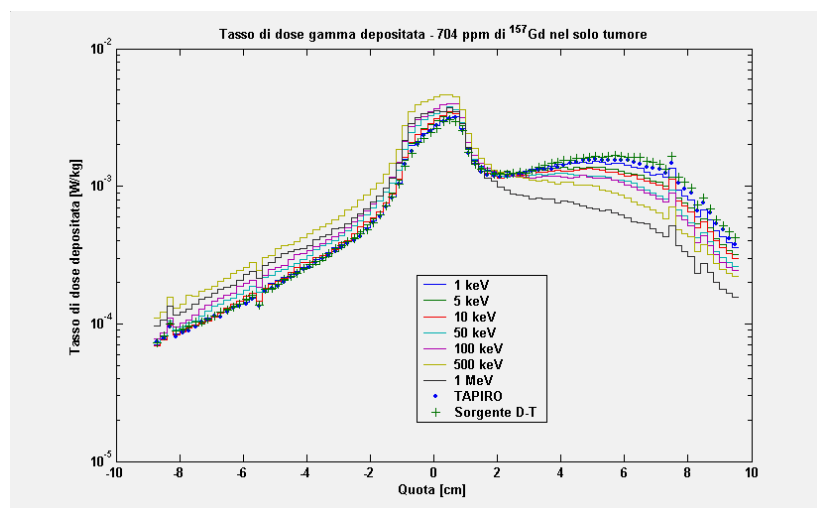


Fig. 4.10 - Caso 1 – 700 ppm nel solo tumore – Tasso di dose gamma depositata

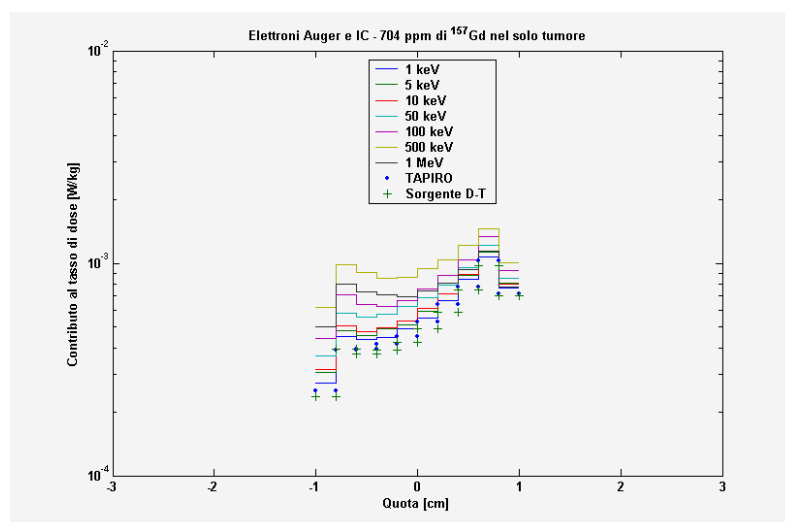


Fig. 4.11 - Caso 1 – 700 ppm nel solo tumore – Contributo degli elettroni Auger e da conversione

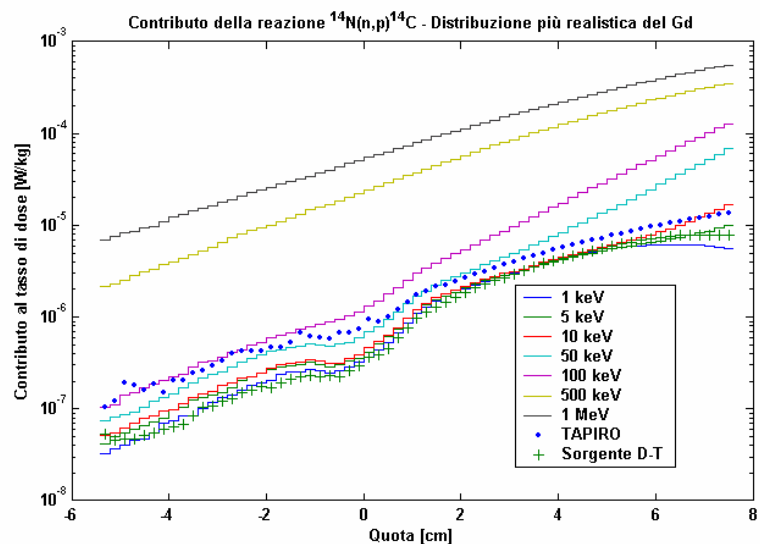


Fig. 4.12 - Caso 2 – Situazione realistica – Contributo della reazione $^{14}\text{N}(\text{n},\text{p})^{14}\text{C}$

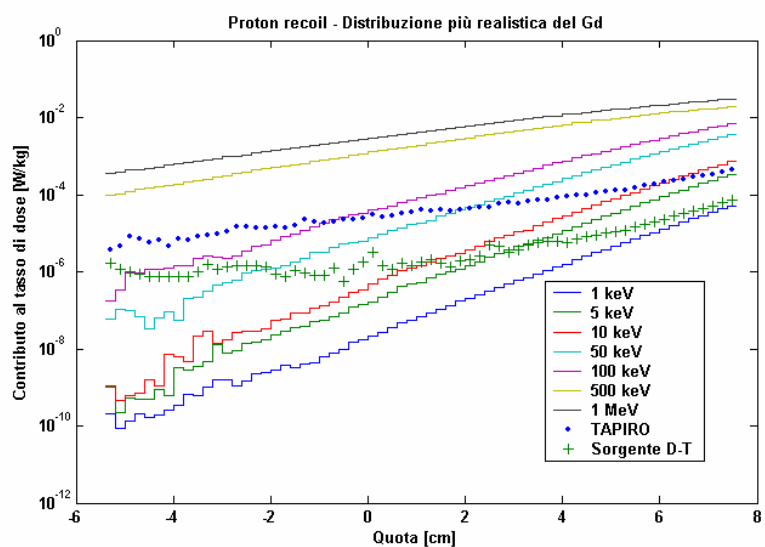


Fig. 4.13 - Caso 2 – Situazione realistica – Contributo del proton recoil

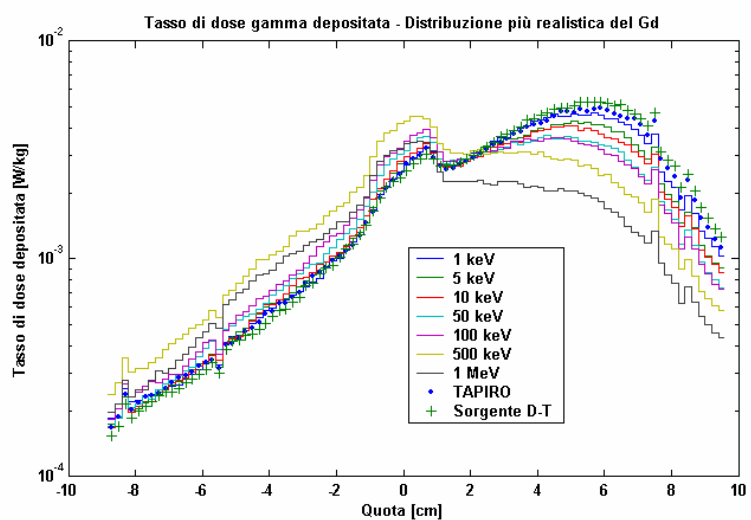


Fig. 4.14 - Caso 2 – Situazione realistica – Tasso di dose gamma depositata

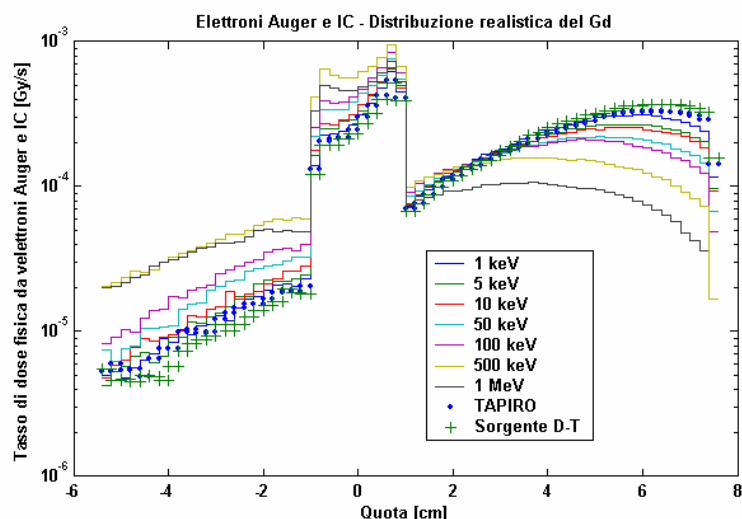


Fig. 4.15 - Caso 2 – Situazione realistica – Contributo degli elettroni Auger e da conversione

Le due figure 4.16 e 4.17 riportano i confronti tra le dosi totali assorbite (senza cioè alcuna applicazione di fattori di qualità per i diversi tipi di radiazione).

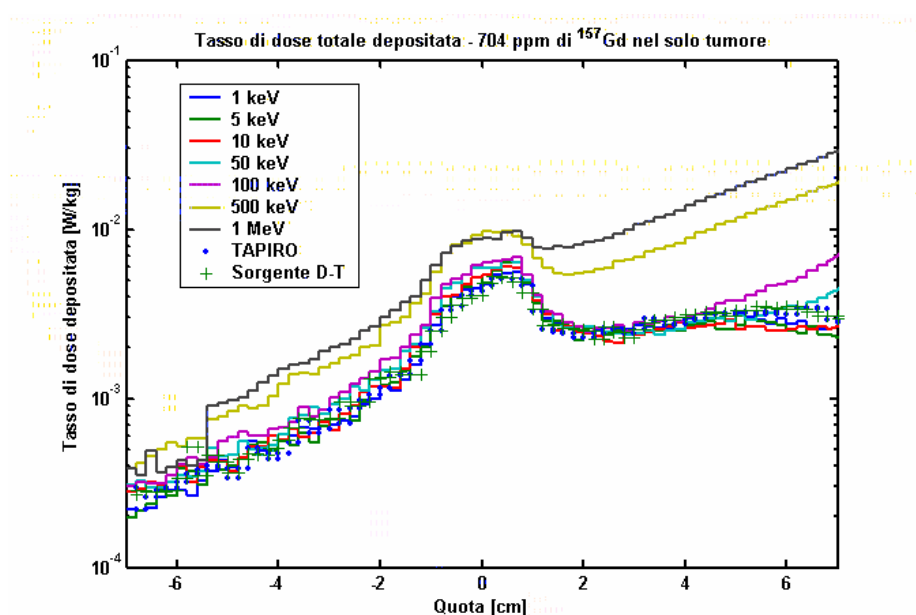


Fig. 4.16 - Caso 1 – 700 ppm nel solo tumore – Distribuzione della dose assorbita totale

Le conclusioni sono state che il miglior rapporto tra dose al tumore (considerato al centro del cervello) e dose al tessuto sano si ha per valori di energia dei neutroni incidenti intorno ai 10 keV. In questo quadro le due sorgenti ipotizzate (sistema D-T con acceleratore e canale adattatore e quella del TAPIRO con canale adattatore) sono praticamente equivalenti tra loro ed a quella monoenergetica da 10 keV.

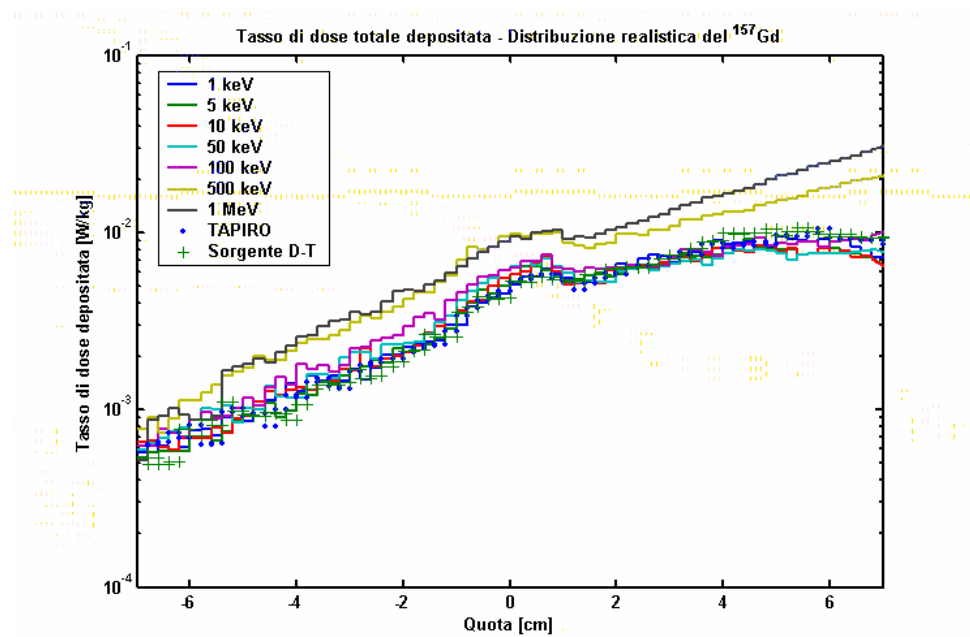


Fig. 4.17 - Caso 2 – Situazione realistica – Distribuzione della dose assorbita totale

Capitolo 5 - Analisi dell'emissione gamma

Come già detto, nella reazione tra neutroni e gadolinio vengono generati dei gamma da cattura radiativi, che assumono una notevole importanza nella valutazione della dose conferita al tessuto sano e che pertanto devono essere oggetto di analisi.

Numerosi autori hanno tentato di determinare dettagliatamente lo spettro dei fotoni emessi dal gadolinio [98, 187, 322, 324, 325]. Per lo più lo spettro viene ricavato elaborando i dati reperiti nel data base ENSDF¹² [323, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332] che tuttavia contiene informazioni parziali sull'emissione dei fotoni. L'energia totale dei fotoni elencati in questo data base, tenendo conto delle rispettive probabilità di emissione, risulta infatti essere all'incirca di 2,2 MeV, che è poco se si considera che il Q_{value} della reazione $^{157}\text{Gd}(n, \gamma)^{158}\text{Gd}$ è di 7,94 MeV. Nella tabella 5.1 è riportata l'energia emessa attribuita alle varie particelle che accompagnano la cattura dei neutroni da parte del gadolinio 157. La maggior parte dell'energia è emessa sotto forma di fotoni gamma.

Valore medio per reazione	Energia emessa (keV)
Fotoni gamma	7877
Elettroni da conversione	45,4
Elettroni Auger e CK	3,94
Fotoni X	10,51
Rinculo	0,002
Q value della reazione	7937

Tab 5.1 - Energia emessa dalle varie particelle a seguito cattura radiativa da parte del ^{157}Gd e successiva diseccitazione.

Nelle due figure seguenti è riportato lo spettro energetico dei raggi gamma pronti generatisi dalla reazione $^{157}\text{Gd}(n, \gamma)^{158}\text{Gd}$, rispettivamente in scala logaritmica ed in scala lineare [187]. Come si vede lo spettro è un misto di componenti discrete e continue.

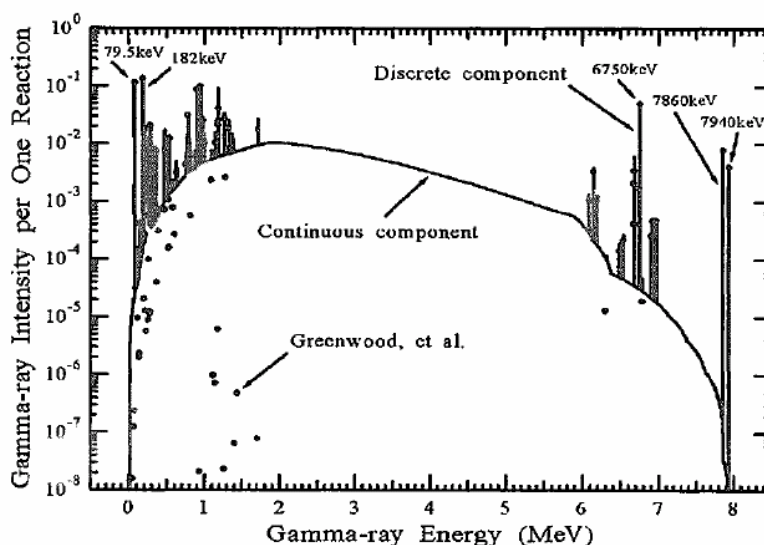


Fig. 5.1 - Spettro energetico dei raggi gamma pronti generatisi dalla reazione $^{157}\text{Gd}(n, \gamma)^{158}\text{Gd}$ (scala logaritmica) [187]

¹² Evaluated Nuclear Structure Data File

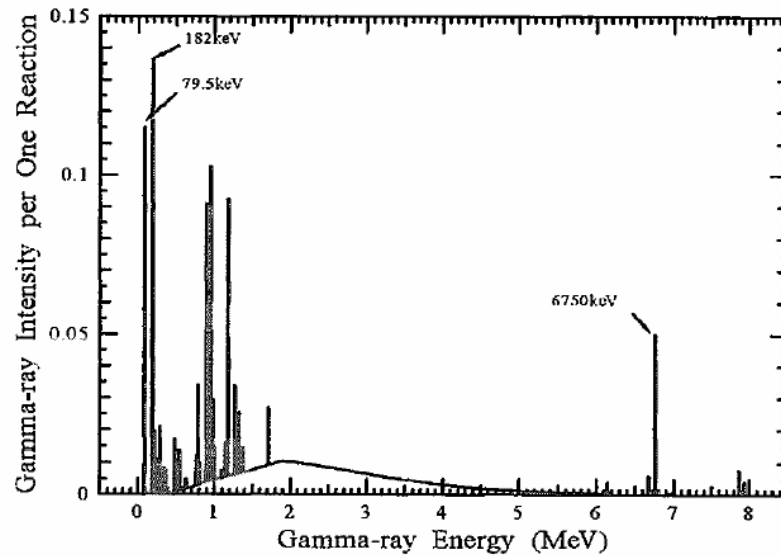


Fig. 5.2 - Spettro energetico dei raggi gamma pronti generatisi dalla reazione $^{157}\text{Gd}(n, \gamma)^{158}\text{Gd}$ (scala lineare) [187]

Nell'esecuzione dei calcoli, tale spettro deve essere fornito, in ingresso, ai codici Montecarlo. Ad esempio nella figura successiva è mostrato lo spettro di emissione fotonica derivante dalla reazione $^{157}\text{Gd}(n, \gamma)^{158}\text{Gd}$ come viene rappresentato nella libreria MISC5XS1, utilizzata nei codici MCNP [188, 189]. Data la caratteristica probabilistica del programma, in ordinate viene riportato anziché il valore deterministico dell'intensità, una funzione di densità di probabilità.

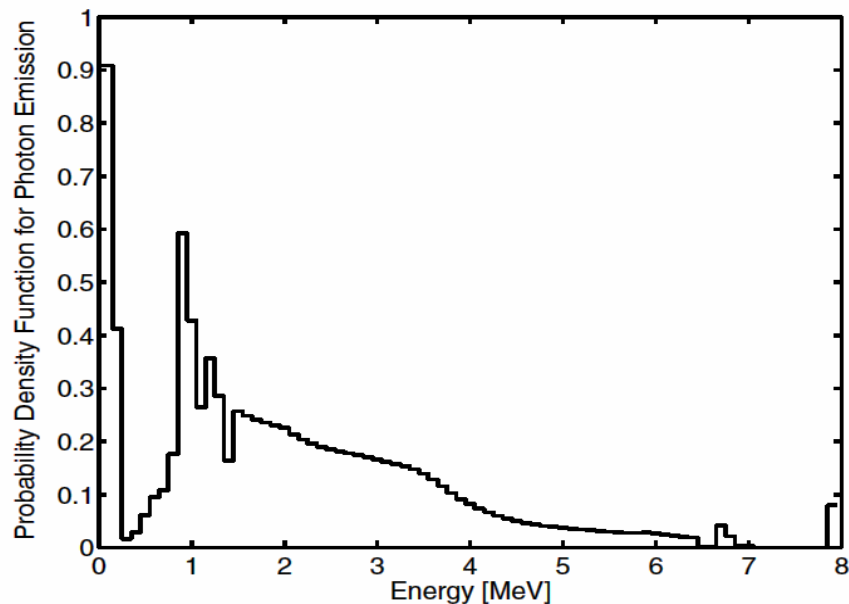


Fig. 5.3 - Emissione fotonica derivante dalla reazione $^{157}\text{Gd}(n, \gamma)^{158}\text{Gd}$ rappresentata nella libreria MISC5XS1, utilizzata nei codici MCNP

Capitolo 6 - Analisi dell'emissione elettronica

A seguito della reazione $^{157}\text{Gd}(n, \gamma)^{158}\text{Gd}$ l'energia può essere rilasciata non solo tramite l'emissione di fotoni gamma, ma anche mediante la conversione interna. L'elettrone IC lascia una lacuna negli orbitali atomici interni che dà origine alla conseguente cascata di elettroni Auger e Coster-Kronig. Questi elettroni incidono considerevolmente sulla localizzazione della deposizione di energia, perchè caratterizzati da maggiori sezioni d'urto e quindi da *ranges* più corti (da 0.1 a 400 μm , cioè da 1 diametro cellulare per gli Auger meno energetici a 10 diametri cellulari nel caso degli elettroni da conversione).

La figura 6.1 rappresenta i meccanismi di rilascio di energia presenti in un generico nucleo eccitato.

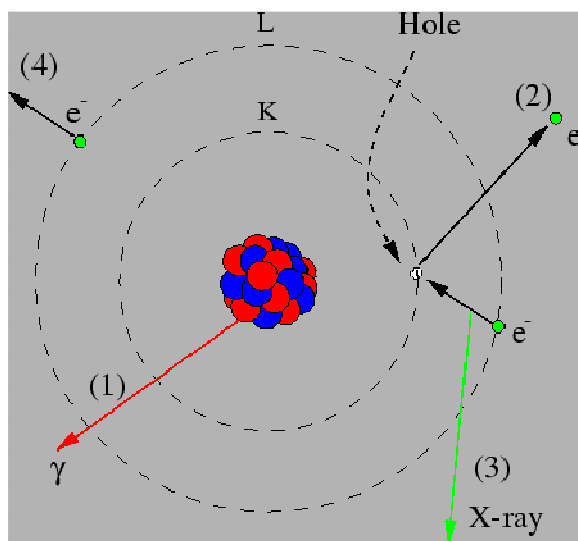


Fig. 6.1 - Meccanismi di rilascio di energia da parte di un nucleo eccitato a seguito di reazione nucleare

Con riferimento alla figura il nucleo può diseccitarsi per:

- (1) emissione di raggi gamma,
- (2) emissione di elettroni di conversione interna.

La lacuna lasciata dall'elettrone sarà presto riempita da un altro elettrone: questo può dar luogo:

- (3) all'emissione di un fotone X o
- (4) all'emissione di un elettrone Auger

Quando il ^{157}Gd assorbe un neutrone termico e diventa ^{158}Gd , il 64,71% degli stati nucleari eccitati così ottenuti producono elettroni di conversione interna. Questi elettroni vanno dai 79 keV ai 6.9 MeV e lasciano vacanze negli orbitali elettronici che si diseccitano emettendo raggi X od elettroni Auger.

Nel caso della reazione $^{157}\text{Gd}(n, \gamma)^{158}\text{Gd}$ l'energia emessa per conversione interna risulta essere meno dell'1% del totale dell'energia emessa. La percentuale di energia emessa rimane sostanzialmente la stessa anche se si includono gli Auger e i Coster-Kronig.

Per poter analizzare il fenomeno utilizzando codici di trasporto per elettroni si rende comunque necessario disporre dello spettro completo di emissione degli elettroni (da conversione, Auger e Coster-Kronig). Si è pertanto deciso di calcolare autonomamente

tale spettro, in forma numerica utilizzabile nei calcoli, impiegando la procedura indicata di seguito.

Il data base più esaustivo che elenca gli stati eccitati a seguito della reazione $^{157}\text{Gd}(n,\gamma)^{158}\text{Gd}$ e delle energie dei gamma emessi in conseguenza è costituito dalla libreria ENSDF (Evaluated Nuclear Structure Data File) [323, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332] nella quale, per tale reazione, sono contenuti 907 differenti gamma che, tenendo conto delle loro intensità relative, coprono circa il 30% del Q value. La lista dei gamma presenti in tale libreria pare quindi lontana dall'essere esaustiva. Ci sono inoltre incertezze nelle probabilità di emissione che arrivano anche al 40%.

In un processo di conversione interna (IC) l'energia del fotone è parzialmente trasferita ad un elettrone appartenente all'atomo che è quindi espulso dall'atomo stesso con energia cinetica E_{el} .

$$E_{el} = E_{\gamma} - B_{d,k}$$

dove d designa l'atomo figlio, k designa il suborbitale dal quale l'elettrone viene espulso e $B_{d,k}$ è l'energia di legame dell'elettrone per il suborbitale k . L'espulsione dell'elettrone è possibile a condizione che sia soddisfatta la relazione $E_{\gamma} > B_{d,k}$. Le energie di legame per il gadolinio sono riportate nella tabella 6.1.

Subshell	Binding energy (eV)	Subshell	Binding energy (eV)
K	50303,00	N3	278,86
L1	8349,80	N4	162,16
L2	7947,00	N5	156,30
L3	7242,70	N6	17,03
M1	1864,60	N7	16,20
M2	1686,90	O1	54,66
M3	1541,80	O2	34,83
M4	1231,60	O3	30,18
M5	1199,80	O4	5,19
N1	381,39	O5	4,85
N2	311,30	P1	5,71

Tab 6.1 - Suborbitali ed energie di legame corrispondenti nel gadolinio

Il coefficiente di conversione interna totale α è definito come il rapporto tra la probabilità λ_e di decadimento per conversione interna e la probabilità λ_{γ} di emissione del fotone gamma. Conoscendo tale coefficiente è possibile determinare la probabilità totale di decadimento, data da $\lambda_t = \lambda_{\gamma} (1 + \alpha)$. Il valore del coefficiente totale di conversione interna si ottiene eseguendo la sommatoria dei coefficienti di conversione interna relativi ai singoli suborbitali (α_k è il coefficiente di conversione del k -simo suborbitale).

I coefficienti di conversione interna dipendono da quattro parametri: la carica del nucleo figlio (Z), l'energia della transizione nucleare E_{γ} , la multipolarità e la parità della transizione nucleare.

La "vacancy fraction" del particolare suborbitale k , è ottenibile dalla relazione

$$\varepsilon_K^{IC} = I_Y^r \alpha_K$$

Per ottenere i coefficienti di conversione interna si sono considerati i dati relativi ai fotoni gamma ricavati dalla libreria ENSDF [323, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332] per la reazione $^{157}\text{Gd}(n,\gamma)^{158}\text{Gd}$. I dati sono stati quindi elaborati con il programma "BrIcc" della IAEA [215] che, per le transizioni consentite, determina i coefficienti di conversione interna relativi ai singoli livelli atomici. In particolare si ha conversione interna nel 64,71% degli stati eccitati.

L'energia dell'elettrone di conversione fornita al programma BrIcc per il calcolo dei coefficienti è stata determinata per differenza tra l'energia associata alla transizione e quella di legame dell'orbitale atomico.

La tabella riassuntiva 6.2 riporta le probabilità complessive di avere lacune, a seguito dell'emissione dell'elettrone di conversione, ottenute nei singoli orbitali atomici. In appendice 2 è riportato il dettaglio del calcolo effettuato con il codice IMRDEC [447] opportunamente modificato.

Lacuna iniziale nell'orbitale	Probabilità
K	23,70%
L	31,40%
M	7,37%
N ed O	2,24%
Totale	64,71%

Tab 6.2 - Probabilità complessive di avere lacune a seguito dell'emissione dell'elettrone di conversione ottenute nei singoli orbitali atomici

Al termine della procedura, per ogni orbitale nel quale è presente la lacuna (K, L1, L2, ecc.) sono state determinate le emissioni degli elettroni Auger e Coster-Kronig utilizzando la libreria EADL (Evaluated Atomic Data Library) del LLNL [213] ed il relativo programma RELAX [214]. Fornendo in ingresso a tale programma la singola lacuna nel singolo orbitale si ottengono gli yield e le energie corrispondenti degli elettroni Auger e Coster-Kronig, nonché i dati relativi alle emissioni di raggi X. Lo spettro ottenuto, alla fine del lavoro personalmente svolto, è originale ed è illustrato nella figura n. 6.2. E' riportato in appendice 2.

La correttezza di tale spettro può essere verificata confrontandolo con quello della figura 6.3, già disponibile in letteratura [187]. In questo caso però si poteva disporre solo di un grafico approssimato, mentre non erano disponibili delle tabelle contenenti i dati, necessari per redigere un corretto input per il successivo calcolo Monte Carlo. Si precisa che i dati calcolati per costruire la figura 6.2 sono stati circa 1000 e sono stati ottimizzati per costruire la matrice da fornire in ingresso al codice PENELOPE.

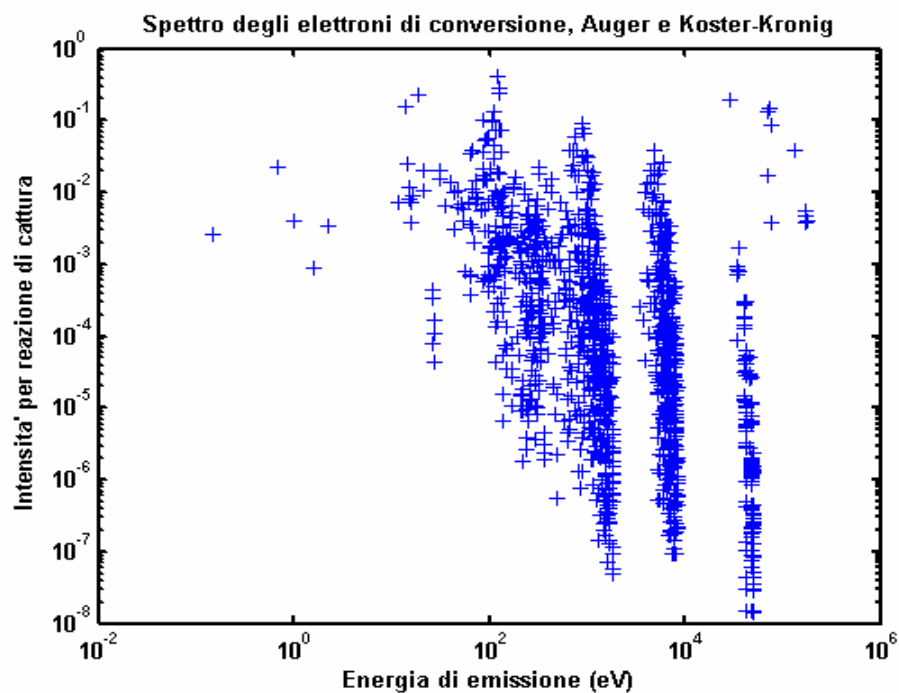


Fig. 6.2 - Spettro calcolato con il metodo descritto

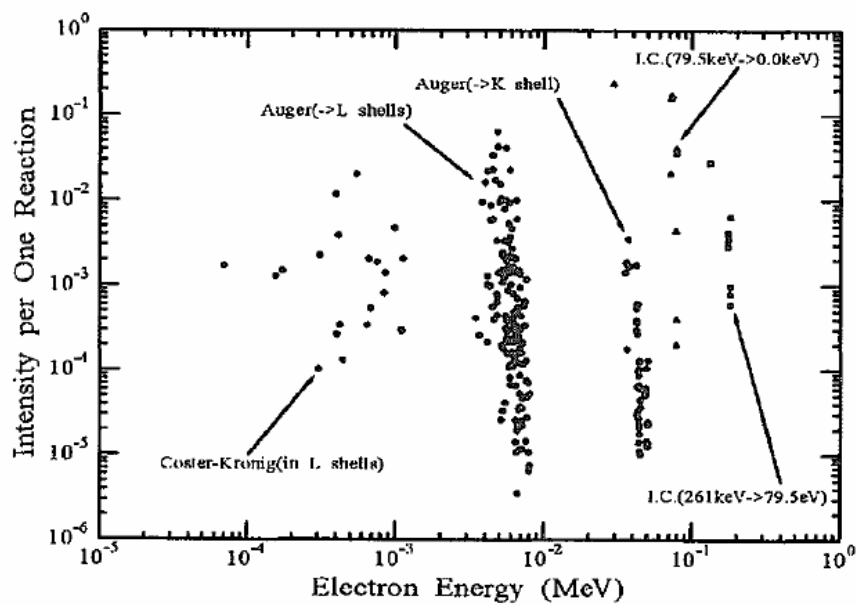


Fig. 6.3 – Spettro degli elettroni di conversione ed Auger ottenuto da Sakurai e Kobayashi [187].

PARTE TERZA – DOSIMETRIA COMPUTAZIONALE NELLA GDNCT

Capitolo 7 - Introduzione alla macrodosimetria, alla microdosimetria e alla nanodosimetria

7.1. I campi di radiazioni ionizzanti

In questo capitolo si riassumono i principali concetti relativi alla dosimetria e al meccanismo di danno al DNA.

Tra ciò che caratterizza un **campo di radiazioni ionizzanti** ha una rilevante importanza la sua capacità di interagire con gli atomi e di trasferire energia alla materia attraversata dalle radiazioni. Introduciamo quindi i concetti pertinenti alla descrizione del campo di radiazioni ed al trasferimento di energia dalla radiazione ionizzante alla materia. Il passaggio di queste particelle attraverso la materia provoca infatti, a seguito di interazioni elettromagnetiche o nucleari, rilascio di energia e mutazioni chimico fisiche all'interno della materia stessa. Come è noto il termine **radiazione ionizzante** si riferisce a qualsiasi tipo di radiazione in grado di produrre, direttamente o indirettamente, la **ionizzazione** degli atomi e delle molecole del mezzo attraversato. Oltre ad essa un altro fenomeno importante è l'**eccitazione**, nel quale all'atomo o alla molecola del mezzo viene ceduta, come conseguenza dell'interazione, energia non sufficiente per ionizzare l'atomo, ma che provoca la transizione dallo stato fondamentale ad un livello energetico eccitato. L'atomo eccitato tende a tornare allo stato fondamentale attraverso l'emissione di radiazione.

Le radiazioni ionizzanti si distinguono in due gruppi:

- *Radiazioni direttamente ionizzanti*: composte da particelle cariche (elettroni, protoni, particelle alfa, ioni pesanti, ecc) che cedono la loro energia ionizzando o eccitando gli atomi e le molecole della materia tramite processi elettromagnetici. La loro energia cinetica è sufficiente a produrre ionizzazione per collisione
- *Radiazioni indirettamente ionizzanti*: composte da particelle prive di carica elettrica (neutroni, fotoni, ecc) che cedono tutta o parte della propria energia a particelle secondarie che sono a loro volta direttamente ionizzanti, le quali dissipano l'energia così acquistata ionizzando oppure eccitando l'atomo. Esse possono anche dar luogo a reazioni nucleari. Le radiazioni indirettamente ionizzanti di maggior importanza pratica sono i raggi X e γ ¹³, che mettono in moto elettroni e positroni, e i neutroni, i quali, interagendo con i nuclei, provocano l'emissione di particelle cariche¹⁴ o neutre e di raggi γ ed X.

Significativo è il fatto che l'energia delle radiazioni ionizzanti non risulta distribuita uniformemente nel mezzo irraggiato ma è piuttosto concentrata nelle tracce delle particelle cariche.

¹³ La distinzione tra raggi X e γ riguarda soltanto la loro origine. Si parla di raggi X per la radiazione elettromagnetica di origine atomica e di raggi γ per quella che accompagna le transizioni nucleari.

¹⁴ Uno tra gli eventi più importanti è il "proton recoil".

Un campo di radiazioni ionizzanti può essere descritto da un punto di vista fisico utilizzando la fluenza delle particelle¹⁵.

Quando un mezzo biologicamente significativo viene esposto ad un campo di radiazioni ionizzanti diviene sede di una serie di processi, originati dal trasferimento di energia dalle radiazioni al mezzo, che si possono concludere con la manifestazione di un certo effetto. Qualunque sia l'effetto che si voglia studiare esso si manifesta quando avviene una cessione di energia alla materia. Per questo motivo è stato introdotto il concetto di **dose assorbita**, che coincide con l'energia assorbita dal mezzo irradiato per unità di massa. In un organismo vivente il rilascio di energia può indurre alterazioni fisiologiche cioè modifiche del funzionamento delle componenti cellulari, delle cellule e dell'intero organismo. L'arco di conoscenze necessario per riunire causa-effetto spazia perciò dalla interazione radiazione-materia alle reazioni chimiche connesse fino alla risposta biologica e fisiologica dell'organismo. La suddivisione (frazionamento) di una dose in due o più frazioni separate da un intervallo di tempo, spesso provoca un danno biologico minore di quello prodotto da una irradiazione in una unica dose elevata. Inoltre la probabilità di danno non dipende soltanto dalla dose assorbita ma anche dal tipo di radiazione. Questo ha portato al concetto di **dose biologica**, sul quale ci si soffermerà più avanti.

Per introdurre le quantità dosimetriche occorre partire dall'analisi dell'interazione con la materia dei vari tipi di radiazione, incominciando con quelle indirettamente ionizzanti.

7.2. Interazione dei fotoni con la materia

Molte delle sorgenti radioattive utilizzate nella radioterapia e nella diagnostica medica o quelle considerate nella protezione dalle radiazioni emettono fotoni da pochi keV (raggi X morbidi) fino a 50 MeV (betatroni medici). I fotoni di queste energie possono interagire con la materia attraverso quattro principali meccanismi:

- effetto fotoelettrico
- effetto Compton
- produzione di coppie
- scattering Rayleigh

Altri tipi di interazione come l'assorbimento o effetto fotonucleare¹⁶ sono meno importanti mentre altri processi (quali la diffusione elastica nucleare, la fotoproduzione di mesoni, la diffusione Delbruck¹⁷, etc...) sono trascurabili. I processi di interazione fotonica elementare sono riassunti nella tabella 7.1

Limitandoci a considerare le interazioni che avvengono nella materia biologica si deve tenere presente che un fotone normalmente impartisce una grossa frazione della sua energia ad un singolo elettrone, il quale a sua volta ionizza molte altre molecole lungo il

¹⁵ In un certo punto dello spazio o di un mezzo materiale irraggiato si definisce **fluenza di particelle** Φ il rapporto tra il numero di particelle dN e la sezione massica dS che esse attraversano di una sfera di raggio infinitesimo avente centro nel punto considerato: $\Phi = dN/dS$. La fluenza si esprime in particelle/m², e quindi la sua unità di misura nel SI è m⁻².

¹⁶ Si tratta dell'interazione tra un fotone e un nucleo atomico che lo assorbe, con conseguente emissione di un protone o di un neutrone.

¹⁷ Lo scattering Delbruck, o scattering potenziale nucleare, è lo scattering elastico di un fotone in presenza del campo coulombiano di un nucleo. Può essere visto come una produzione di coppie seguita immediatamente dalla annichilazione della coppia stessa.

suo percorso. La traccia che viene generata da un fotone è pertanto essenzialmente la traccia degli elettroni prodotti nelle collisioni anelastiche. Le lunghezze delle tracce dei corrispondenti elettroni sono generalmente piccole (tipicamente tra i nm ed i mm nell'acqua), se confrontate con le distanze tra due successive collisioni dei fotoni (tipicamente dell'ordine dei cm).

Interazione con	Tipo di interazione		
	Assorbimento	Scattering	
		Elastico (coerente)	Anelastico (incoerente)
Elettroni atomici	Effetto fotoelettrico	Scattering Rayleigh	Scattering Compton
Nucleo	Reazioni fotonucleari (γ, n), (γ, p), fotofissione, ecc. ($h\nu \geq 10$ MeV)	Scattering nucleare elastico (γ, γ)	Scattering nucleare anelastico (γ, γ')
Campo elettrico all'esterno di particelle cariche	Produzione di coppie positrone-elettrone nel campo all'esterno di un nucleo ($h\nu \geq 1.02$ MeV)	Scattering Delbruck	
	Produzione di coppie elettrone-positrone nel campo all'esterno di un elettrone ($h\nu \geq 2.04$ MeV)		
	Produzione di coppie nucleone-antinucleone ($h\nu \geq 3$ GeV)		
Mesoni	Produzione di fotomesoni ($h\nu \geq 150$ MeV)	Modified (γ, γ)	

Tab. 7.1 - Classificazione delle interazioni fotoniche elementari

Nella fig. 7.1 sono illustrati sinteticamente i tipi fondamentali di interazione, mentre la fig. 7.2 illustra l'importanza relativa dei differenti processi alle varie energie per i diversi materiali (riportati in ordinata in base al valore di Z). Si vede che alle basse energie predomina l'effetto fotoelettrico, alle alte energie predomina la produzione di coppie, mentre alle energie intermedie predomina l'effetto Compton.

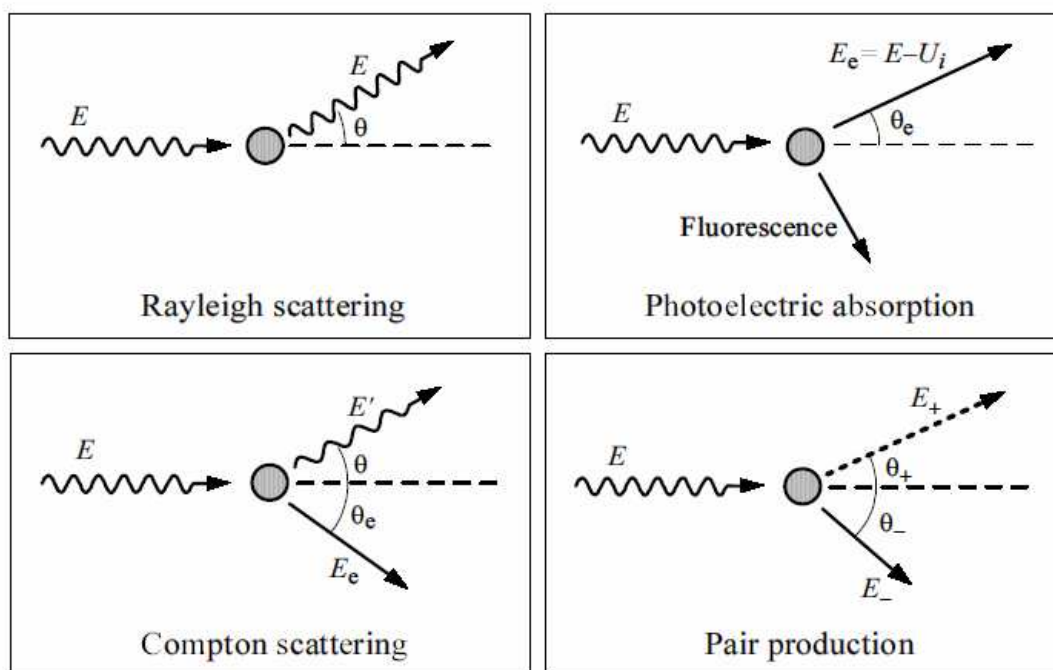


Fig. 7.1 - Principali interazioni dei fotoni con la materia

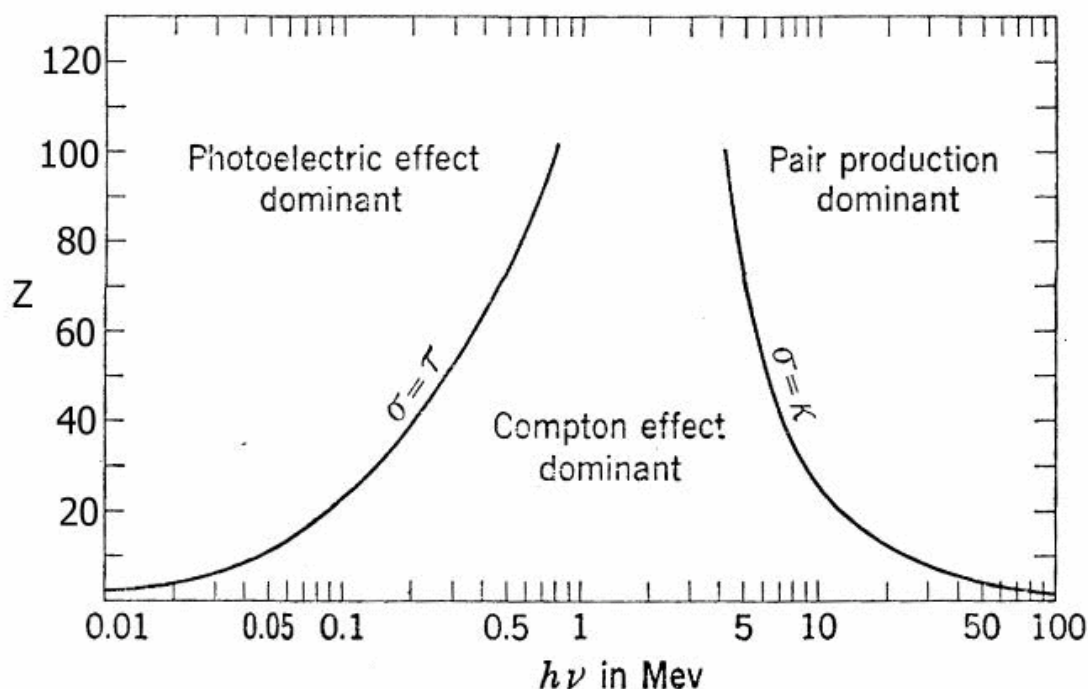


Fig. 7.2 - Importanza relativa dei differenti processi alle varie energie

Valori tabulati dei coefficienti di interazione fotonica possono essere trovati nelle pubblicazioni di Hubbel [248, 249], Storm e Israel [250] e Seltzer [251]. Inoltre il codice di calcolo commerciale PHOTKOE [253, 254, 255, 256] contiene una compilazione dei dati di sezione d'urto di interazione fotonica pubblicati dal National Bureau of Standards [252] e dal Los Alamos Scientific Laboratory [250]. Il National Institute of Standards and Technology (NIST), USA, mantiene aggiornata una pagina Web [257] dove, per 92 elementi e per 48 composti di interesse nelle applicazioni radiologiche, vengono forniti i coefficienti di attenuazione di massa ed i coefficienti di massa di assorbimento di energia anche in forma grafica. Le tabelle coprono il range energetico da 1 keV a 20 MeV.

7.3. Interazione dei neutroni con la materia

Data l'assenza di carica i neutroni procedono senza interazioni nella materia fino a quando non incontrano un nucleo e provocano reazioni nucleari. Mentre i fotoni interagiscono principalmente con gli elettroni delle molecole, determinandone la fuoriuscita come particelle cariche secondarie, i neutroni collidono con i nuclei atomici determinando la generazione per rinculo di ioni ed altri prodotti di reazione. I principali processi sono lo scattering elastico (che dà luogo a ioni di rinculo), lo scattering anelastico (che porta ad una eccitazione del nucleo colpito e ad un neutrone più lento) e le varie reazioni di cattura (importanti alle basse energie, che possono portare anche all'emissione di particelle dal nucleo colpito) e di spallazione (importanti oltre i 10 MeV, che determinano la frammentazione del nucleo bersaglio).

Interagendo con un nucleo¹⁸ ${}_Z^AX$ un neutrone crea un nucleo composto in uno stato eccitato:

¹⁸ Con ${}_Z^AX$ si indica un nucleo dell'elemento X con numero atomico Z e numero di massa A.

$${}_Z^AX^A + {}_0^1n = ({}_Z^AX^{A+1})^*$$

che in un tempo compreso tra i 10^{-12} e 10^{-20} s si diseccita emettendo particelle a diverse energie.

A seconda dell'energia dei neutroni sono possibili diversi tipi di reazione, elencati nella tab. 7.2.:

diffusione elastica	(n,n)
diffusione anelastica	(n,n) (n,n γ) (n,2n)
cattura radiativa	(n, γ)
emissione di particelle cariche	(n,p) (n,He)
fissione	(n,f)
spallazione	(n,sciame)

Tab. 7.2 – Diversi tipi di reazione dei neutroni con la materia

Nei materiali contenenti idrogeno come l'acqua e le sostanze biologiche il principale processo è lo scattering elastico con i nuclei dell'idrogeno (processo che determina tipicamente oltre il 90% dell'energia trasferita). La struttura della traccia è determinata dall'energia cinetica delle particelle cariche secondarie emesse (nuclei di rinculo, prodotti di reazione ed elettroni).

7.4. Interazione degli elettroni con la materia

Come si è detto, si dicono radiazioni direttamente ionizzanti quelle per cui la perdita di energia avviene per processi quasi-continui di ionizzazione ed eccitazione. Questo è caratteristico delle particelle cariche (ioni ed elettroni) le quali interagiscono elettromagneticamente con la materia principalmente attraverso:

- collisioni coulombiane anelastiche con gli elettroni,
- collisioni coulombiane elastiche con i nuclei.

Nel primo caso la perdita di energia è dovuta ad eccitazione e ionizzazione.

Il riassetto degli atomi eccitati avviene tramite emissione di fotoni o di elettroni Auger. Talvolta gli elettroni liberati durante la ionizzazione hanno essi stessi energia sufficiente per provocare ulteriore ionizzazione; in questo caso è consuetudine chiamarli raggi δ .

Nel secondo caso si ha la diffusione laterale del proiettile senza apprezzabili perdite di energia. L'effetto aumenta con il diminuire della massa della particella incidente ed è quindi particolarmente rilevante per particelle leggere (elettroni) che urtando contro i nuclei della materia vengono diffuse ad angoli anche molto grandi, cambiando bruscamente direzione ed emettendo di conseguenza radiazione di frenamento (fotoni da bremsstrahlung). Questa diversa dinamica nelle collisioni suggerisce di separare lo studio delle particelle cariche leggere (elettroni) da quello delle particelle cariche pesanti (quelle aventi massa maggiore di quella dell'elettrone).

Le interazioni degli elettroni con la materia sono di tre tipi: scattering elastico, scattering anelastico e bremsstrahlung. I positroni possono in più interagire con la materia attraverso il processo di annichilazione. Nella fig. 7.3 sono illustrati sinteticamente questi processi.

Particelle cariche leggere come gli elettroni, a causa della diffusione multipla, hanno un percorso molto tortuoso nella materia, come si vede ad esempio in fig. 7.4, dove sono rappresentate le tracce di elettroni di 5 e 10 keV in acqua.

Al di sotto dei 200 eV lo scattering elastico è il processo dominante. La perdita di energia degli elettroni nella materia è dovuta principalmente alla bremsstrahlung e alla ionizzazione.

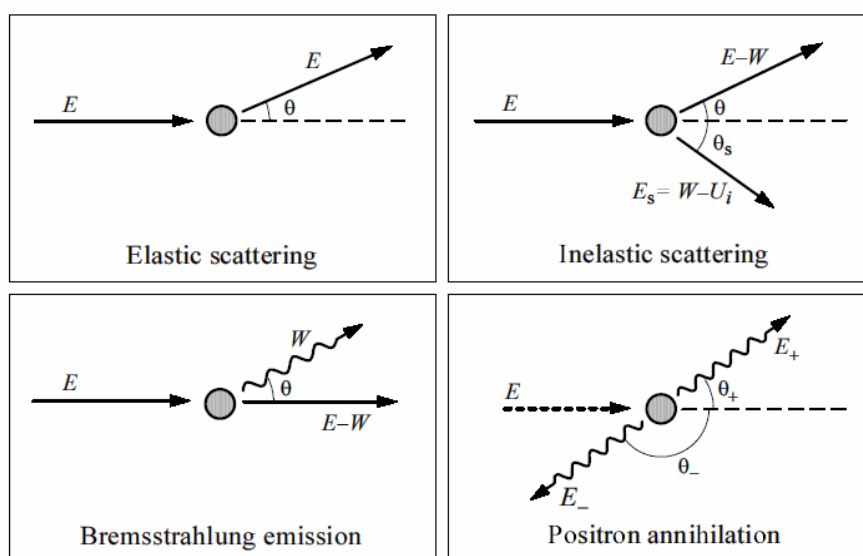


Fig. 7.3 - Principali interazioni degli elettroni e dei positroni con la materia.

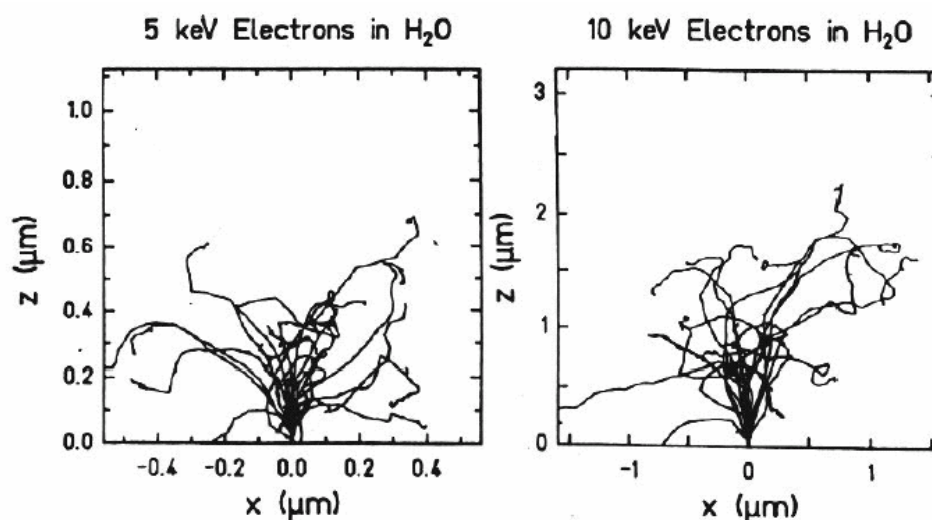


Figura 7.4 - Cammini calcolati per elettroni di 5 e 10 keV in acqua.

Gli elettroni sono di importanza primaria nella produzione di strutture di tracce nella materia biologica. La distanza che un elettrone percorre tra due eventi consecutivi di trasferimento di energia è chiamata il libero cammino medio l_{an} rispetto allo scattering anelastico. Il suo valore medio è dato da:

$$l_{an} = \frac{1}{n\sigma_{tot}}$$

dove n è la densità delle molecole nel mezzo e σ_{tot} è la sezione d'urto totale per lo scattering anelastico. Per gli elettroni veloci con $E > 10$ keV, il valore di $\overline{l_{an}}$ eccede significativamente le dimensioni della regione ove si localizzano i fenomeni di trasferimento di energia al mezzo. Per elettroni relativistici ($E > 100$ keV) in acqua $\overline{l_{an}}$ è uguale a 200 – 300 nm, mentre per gli elettroni da 10 keV è di un ordine di grandezza inferiore. Nello stesso tempo le dimensioni della regione di localizzazione del deposito di energia (*spur*) è di alcuni nm. Pertanto la traccia di un elettrone veloce può essere vista come un insieme di microregioni che non si sovrappongono (*isolated spurs*) contenenti molecole eccitate e ionizzate. Con il diminuire della energia dell'elettrone le microregioni sono sempre meno isolate e per $E < 1$ keV la struttura della traccia può essere vista come una regione continua di *spurs* sovrapposti.

7.5. Grandezze dosimetriche

La grandezza fisica che descrive meglio, dal punto di vista radiobiologico, l'interazione di una radiazione ionizzante con la materia biologica, è l'energia. Ai fini della comprensione delle relazioni tra radiazione e danno biologico non sono, infatti, noti i legami tra il numero di ionizzazioni ed eccitazioni e gli effetti indotti dalla radiazione e si ricorre quindi all'introduzione dell'energia persa dalla radiazione nella materia. Legate a questa si definiscono un insieme di grandezze (dette dosimetriche) che descrivono le varie fasi del processo di trasferimento dell'energia alla materia; le più importanti, ai fini della comprensione del problema del calcolo della dose, sono ovviamente la dose e il KERMA.

La Dose assorbita

Il **deposito di energia** (energy deposit) ε_i è una quantità elementare utilizzata per descrivere l'energia depositata nel mezzo dall'interazione con la radiazione ionizzante. E' definita come l'energia della particella ionizzante che interagisce nel punto i meno la somma delle energie delle particelle che si allontanano dal punto di interazione più le variazioni dell'energia corrispondente alla massa a riposo dell'atomo e di tutte le altre particelle coinvolte nell'interazione. In formula:

$$\varepsilon_i = T_{in} - T_{out} + Q_{\Delta m}$$

Il deposito di energia è una grandezza stocastica, cioè, fissata una data particella incidente con una certa energia, è soggetta a fluttuazioni casuali. Il punto di interazione i è detto **punto di trasferimento** ed è descritto dalle sue coordinate cartesiane e dal valore del deposito di energia. Una traccia di una particella carica in un dato mezzo è caratterizzata da un insieme di punti di trasferimento. La traccia può essere sovrapposta ad un volume di interesse V , detto anche volume sensibile, bersaglio o sito sensibile.

La **energia ceduta** (energy imparted) ε si riferisce ad un volume sensibile ed è la somma di tutti i depositi di energia che hanno avuto luogo nel volume.

$$\varepsilon = \sum_i \varepsilon_i$$

Analogamente al deposito di energia anche l'energia ceduta è una quantità stocastica, e le sue fluttuazioni casuali possono anche essere molto grandi sia se ci si riferisce ad elementi di volume di dimensioni particolarmente ridotte, sia se la densità di flusso delle particelle cariche presenti è particolarmente modesta. Ha comunque senso considerarne il valore medio $\bar{\varepsilon}$. Il processo di deposizione di energia nel bersaglio da parte di una singola traccia è detto **evento singolo**. Diverse tracce di particelle indipendenti che coincidono nel volume sono dette un **evento multiplo**. Il deposito di energia può essere espresso in forma di numero di ionizzazioni j che ha luogo nel volume. Se W è il valore medio di energia depositata nel volume per un singolo evento di ionizzazione, allora:

$$\varepsilon = j W$$

Un altro modo di definire l'energia ceduta è attraverso la formula:

$$\varepsilon = R_{in} - R_{out} + \sum Q$$

dove R_{in} rappresenta l'energia radiante incidente nel volume considerato, cioè la somma di tutte le energie (escluse quelle di quiete) di tutte le particelle direttamente e indirettamente ionizzanti che entrano nel volume considerato, R_{out} l'energia radiante uscente dallo stesso volume, cioè la somma delle energie (escluse quelle di quiete) di tutte le particelle direttamente e indirettamente ionizzanti che ne escono, e $\sum Q$ la somma di tutte le energie liberate, diminuita della somma di tutte le energie consumate, in ogni trasformazione di nuclei e particelle elementari avvenuta in tale volume (in pratica $\sum Q$ rappresenta l'energia spesa per aumentare la massa del sistema); naturalmente l'energia ceduta si misura in J. In figura 7.5 un fotone di energia $h\nu_1$ entra nel volume V , interagisce per effetto Compton, dando origine ad un fotone di energia $h\nu_2$ ed un elettrone di energia cinetica T . Questo a sua volta irradia un fotone di energia $h\nu_3$. T' è la sua energia cinetica residua. L'energia ceduta in questo caso è pari a:

$$\varepsilon = h\nu_1 - (h\nu_2 + h\nu_3 + T')$$

L'energia Q vale in genere zero o è trascurabile, per i tipi e le energie delle radiazioni di uso più frequente in radioterapia. L'energia Q può essere non più trascurabile quando la radiazione d'interesse determina reazioni nucleari o avviene una trasformazione delle particelle elementari, ed in particolare quando la radiazione di interesse è costituita da neutroni.

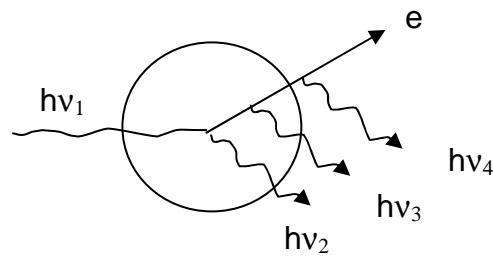


Fig. 7.5 - Esempio di determinazione dell'energia ceduta

Noti la massa m e il volume v considerati è possibile definire la grandezza z , detta **energia specifica** (specific energy) *ceduta al mezzo m* , come:

$$z = \frac{\mathcal{E}}{m}$$

La grandezza z è di natura stocastica, poiché una radiazione che attraversa un mezzo può cedere la propria energia con un valore compreso tra zero e la sua energia massima attraverso interazioni di tipo stocastico. Possiamo tuttavia valutare come varia z in funzione di una massa m con valori crescenti. Graficando z in funzione (vedi figura 7.6) delle dimensioni del bersaglio si nota che per bersagli piccoli si accentua l'andamento stocastico della grandezza, ma superato un certo valore del diametro d del bersaglio la distribuzione si assesta intorno ad un valore costante. Il punto in cui la distribuzione diventa costante dipende non solo dalla massa ma anche dall'energia della particelle del fascio.

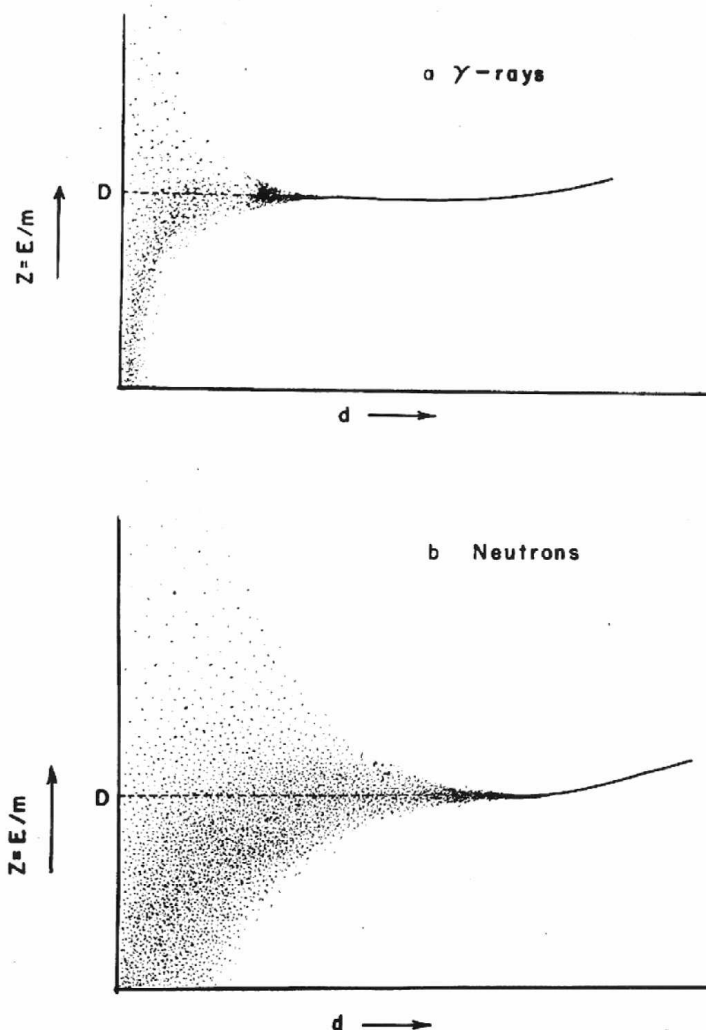


Fig. 7.6 - Andamento della valore dell'energia specifica z in funzione delle dimensioni (diametro d) del bersaglio considerato. In alto il caso dei raggi gamma, in basso quello dei fotoni

In relazione a questo tipo di distribuzione, il valor medio di z , \bar{z} , è definito come l'*energia specifica media*. Quest'ultima corrisponde anche al valore medio di z nelle regioni di volume in cui la distribuzione diventa statisticamente costante. Con questa definizione si ha la possibilità di passare da una grandezza stocastica, z , (difficilmente utilizzabile per calcoli analitici) a una grandezza media, \bar{z} , descrivibile quindi mediante relazioni su cui possono essere effettuate tutte le desiderate operazioni analitiche riferite a un volume infinitesimo (derivazione, integrazione, ecc.). Grazie all'introduzione della grandezza *energia specifica media* si può finalmente definire la grandezza **dose assorbita** D in un punto P come il valore che assume z allorché la massa m tende a zero, ovvero:

$$D(P) = \frac{d\varepsilon}{dm}$$

dove $d\varepsilon$ è il valor medio dell'energia rilasciata nel volume di massa dm centrata nel punto P . La **dose assorbita** (absorbed dose) è una quantità non stocastica. Si può anche definire come il valore atteso della energia ceduta alla materia per unità di massa nel punto di interesse.

Qualora le dimensioni del volume siano molto piccole e tali che l'energia rilasciata dalla radiazione al suo interno non sia statisticamente significativa (con notevoli fluttuazioni), si ricorre ad un settore della dosimetria, la microdosimetria, per la quale sono definite altre grandezze dosimetriche. In particolare l'energia specifica z è una grandezza microdosimetrica.

In termini pratici la dose assorbita è la grandezza fisica il cui valore consente di determinare l'energia che un mezzo assorbe a seguito di una sua esposizione a radiazioni ionizzanti. Conoscere accuratamente il valore della dose assorbita è particolarmente importante nel caso in cui il mezzo esposto è costituito da organismi biologici. Gli effetti biologici conseguenti all'esposizione di un organismo vivente a radiazioni ionizzanti sono infatti correlati alla quantità di energia che le radiazioni hanno ad esso ceduto. La misura della dose assorbita è quindi di primaria importanza per poter stimare l'entità di questi effetti.

L'unità di misura dell'energia specifica e della dose assorbita è il J/kg indicato come gray (Gy).

Si deve prestare attenzione alla quantità $d\epsilon$: essa rappresenta l'energia spesa in ionizzazioni ed eccitazioni da parte delle particelle primarie del campo di radiazione e dalle particelle secondarie cariche che esse producono. Se tutte le particelle secondarie prodotte dal campo primario dissipassero la propria energia all'interno del volume di massa dm considerato, la dose assorbita sarebbe pari al flusso di energia del campo di radiazione primario. In realtà i secondari carichi interagiscono con atomi ed elettroni anche fuori del volume, perché la distanza percorsa dalle particelle dipende dall'energia cinetica impartita dai primari. Allo stesso modo, non tutte le particelle secondarie prodotte nel volumetto dissipano la propria energia all'interno di questo. La dose assorbita dipende quindi non solo dal flusso primario di radiazione ma anche dalla distribuzione energetica dei flussi dei secondari e dalla distribuzione di materia nell'intorno del volumetto.

Il Kerma

Come noto, in molte situazioni pratiche risulta difficile, se non impossibile, la misura diretta in tempi e costi ragionevoli, della distribuzione di dose assorbita con il necessario grado d'accuratezza. La presenza di campi di radiazione costituiti da particelle non direttamente ionizzanti (fotoni e neutroni), costringe inoltre a considerare un diverso meccanismo, basato sul concetto della *deposizione in due fasi dell'energia*, che consente di sfruttare agevolmente la possibilità pratica dei calcoli di tipo Monte Carlo.

Il punto iniziale del concetto consiste nel determinare la distribuzione spaziale delle interazioni delle particelle primarie le quali originano un trasferimento di energia alle particelle cariche secondarie. Tale passaggio è necessario per calcolare l'energia trasferita alle particelle cariche secondarie che, a loro volta, causano la gran parte della distribuzione della dose assorbita dal mezzo. La quantità usata per caratterizzare la prima fase del trasferimento energetico della radiazione indirettamente ionizzante è il *Kerma*.

Nel caso di radiazione indirettamente ionizzante (cioè fotoni e neutroni) si può considerare pertanto **l'energia trasferita come energia cinetica alle particelle secondarie cariche** (ad esempio gli elettroni) nel volume di interesse. Si definisce allora il **KERMA**, quantità

non stocastica, come il valore atteso dell'energia trasferita (ϵ_{tr}) dalle particelle non cariche (cioè fotoni o neutroni) alle particelle cariche per unità di massa nel punto di interesse:

$$K = \frac{d\epsilon_{tr}}{dm}$$

Il Kerma comprende le perdite di energia elettromagnetica (bremsstrahlung) da parte di particelle cariche ma non comprende l'energia trasferita da una particella carica ad un'altra. La parola Kerma è un acronimo ed indica la somma dell'energia cinetica di tutte le particelle primarie cariche prodotte da particelle non cariche per unità di massa (*Kinetic Energy Released per unit MA*ss) [264].

È importante notare che questa definizione differisce da quella di dose assorbita. In quest'ultimo caso l'energia da considerare è quella rilasciata all'interno del volume di interesse, mentre nel kerma si è interessati solo a quella trasferita come energia cinetica dalla radiazione primaria alle particelle cariche da essa generate. È evidente che il kerma ha le stesse dimensioni della dose assorbita e anche in questo caso l'unità di misura è il Gy. Il kerma differisce quantitativamente dalla dose assorbita poiché l'energia trasmessa dalla radiazione primaria alle particelle cariche secondarie non è uguale all'energia che la radiazione primaria cede al mezzo nel volume d'interesse. Questa differenza è dovuta al fatto che parte dell'energia cinetica delle particelle cariche secondarie è depositata in regioni lontane dal volume considerato. La differenza quantitativa fra le due grandezze cresce all'aumentare dell'energia della radiazione primaria. E' possibile ottenere una relazione analitica fra queste due grandezze e determinare la dose assorbita una volta che sia noto il kerma. Per un fascio di fotoni il kerma può essere anche calcolato come:

$$K = \int_{E=0}^{E_{\max}} \Psi(E) \left(\frac{\mu_{tr}}{\rho} \right)_{E,Z} dE$$

dove $\Psi(E)$ è la fluenza energetica dei fotoni e μ_{tr}/ρ è il coefficiente di massa per il trasferimento di energia [263]. La fluenza energetica dei fotoni è definita come il prodotto della fluenza dei fotoni per l'energia.

La relazione fra dose assorbita e kerma può essere più agevolmente attuata se invece del kerma totale K si prende in esame una quantità, K_c detta kerma di collisione, che costituisce una parte di K . Nella definizione di kerma di collisione si considerano solo le perdite di energia delle particelle cariche secondarie che hanno luogo a seguito di fenomeni di collisione ovvero di ionizzazione ed eccitazione degli atomi mezzo irradiato. La grandezza K_c è definita come:

$$K_c = \int_{E=0}^{E_{\max}} \Psi(E) \left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{E,Z} dE$$

dove μ_{en}/ρ è il coefficiente di massa per l'assorbimento di energia e gli altri simboli hanno analogo significato di quelli presenti nell'espressione di K . L'utilità nel relazionare la dose assorbita con il kerma di collisione deriva dal fatto che K_c può essere più agevolmente determinato. Una volta noto K_c si può ottenere la dose assorbita D se nel volume del

mezzo d'interesse sono verificate delle condizioni (dette di CPE¹⁹, equilibrio delle particelle cariche) attinenti al bilancio di energia della radiazione entrante ed uscente nel/dal suddetto volume. Nelle condizione di CPE si può quindi scrivere:

$$D = K_c$$

Se si introduce il numero di interazioni per unità di massa, dN/dm , il Kerma può esprimersi anche come $[dN/dm] \cdot dE_{tr}$, considerando, in questo caso, E_{tr} come il valore medio dell'energia cinetica iniziale delle particelle cariche, direttamente ionizzanti, liberate da una singola interazione di neutrone o fotone. Se si considera, invece, la probabilità d'interazione per unità di lunghezza $\mu(T)$, delle particelle monoenergetiche e la fluenza $\Phi(T)$, il numero di interazioni per unità di massa dN/dm , in un mezzo di densità ρ , è uguale a $[\Phi(T)/\rho] \cdot \mu(T)$ ed il Kerma sarà quindi pari a $[\Phi(T)] \cdot [\mu(T)/\rho] \cdot E_{tr}$.

Il concetto di Kerma consente, sotto opportune condizioni, di fornire, in modo rapido, una buona approssimazione per la stima della dose locale. Tale metodologia ne consente, infatti, una più semplice implementazione nei codici di calcolo, ad esempio di tipo Monte Carlo, che analizzano il trasporto dei neutroni e dei fotoni. Tuttavia, affinché sia possibile applicarlo in pratica, è necessario caratterizzare a priori, per ciascun materiale considerato ed in funzione dell'energia, il Kerma normalizzato al flusso locale.

Nella figura 7.7 sono visualizzati gli andamenti dei fattori di Kerma per i neutroni nei tessuti (e nei suoi principali componenti) riportati nel più recente rapporto, ICRU-63 (2000), attualmente disponibile sulla radioprotezione, edito dalla "International Commission on Radiation Units and Measurements" [333, 334],

Come facilmente si evince dal grafico, sono soltanto due i costituenti che apportano la quasi totalità del rilascio di energia dei neutroni dei tessuti. Nel campo veloce dello spettro l'idrogeno svolge un'efficace azione di rallentamento dei neutroni, mediante reazioni di scattering elastico $^1\text{H}(n,n')^1\text{H}$. Alle basse energie, < 1 eV, l'azoto, benché presente solo nell'ordine dell'1-2%, apporta il principale contributo secondo la reazione $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$. L'energia liberata ($Q = 0.626$ MeV) è, in questo caso, deposita sia dal protone, sia dal nucleo di rinculo del carbonio, praticamente nel punto di reazione.

La successiva figura 7.8 riporta la stima dei fattori di conversione flusso-kerma per il tessuto molle confrontato con quello degli agenti NCT (boro e gadolinio) alle concentrazioni di 35 ppm per il ^{10}B e di 5500 ppm per il Gd (concentrazione alla quale corrispondono 860 ppm di ^{157}Gd).

Occorre considerare anche l'altra reazione, di non trascurabile importanza, di cattura termica dell'idrogeno $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$: il fotone gamma originato rilascia tuttavia solo una frazione dei 2.2 MeV di energia all'interno del volume di tessuto considerato. Allo stesso modo riportiamo nella successiva Fig. 7.9 l'andamento grafico dei fattori di conversione flusso-Kerma necessari per la stima della dose originata dalla componente gamma, diretta ed indotta.

¹⁹ CPE - Charged Particles Equilibrium

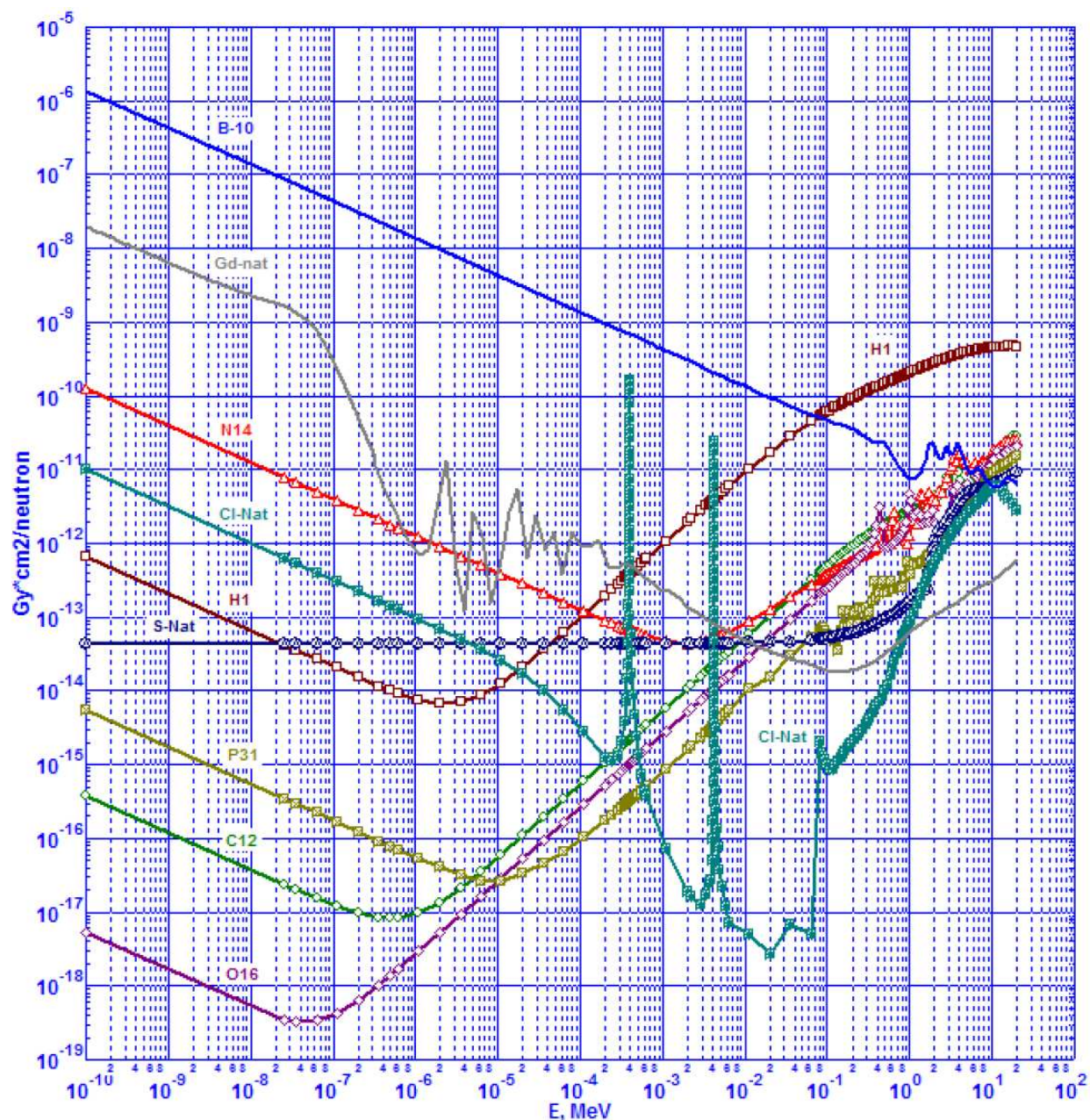


Fig. 7.7 - Fattori di conversione ICRU-63 flusso-kerma, per i neutroni dei principali costituenti i tessuti molli (pelle, cervello) [325, 333, 334]. Sono riportati anche i fattori di conversione per i principali agenti di NCT (boro e gadolinio) [325]

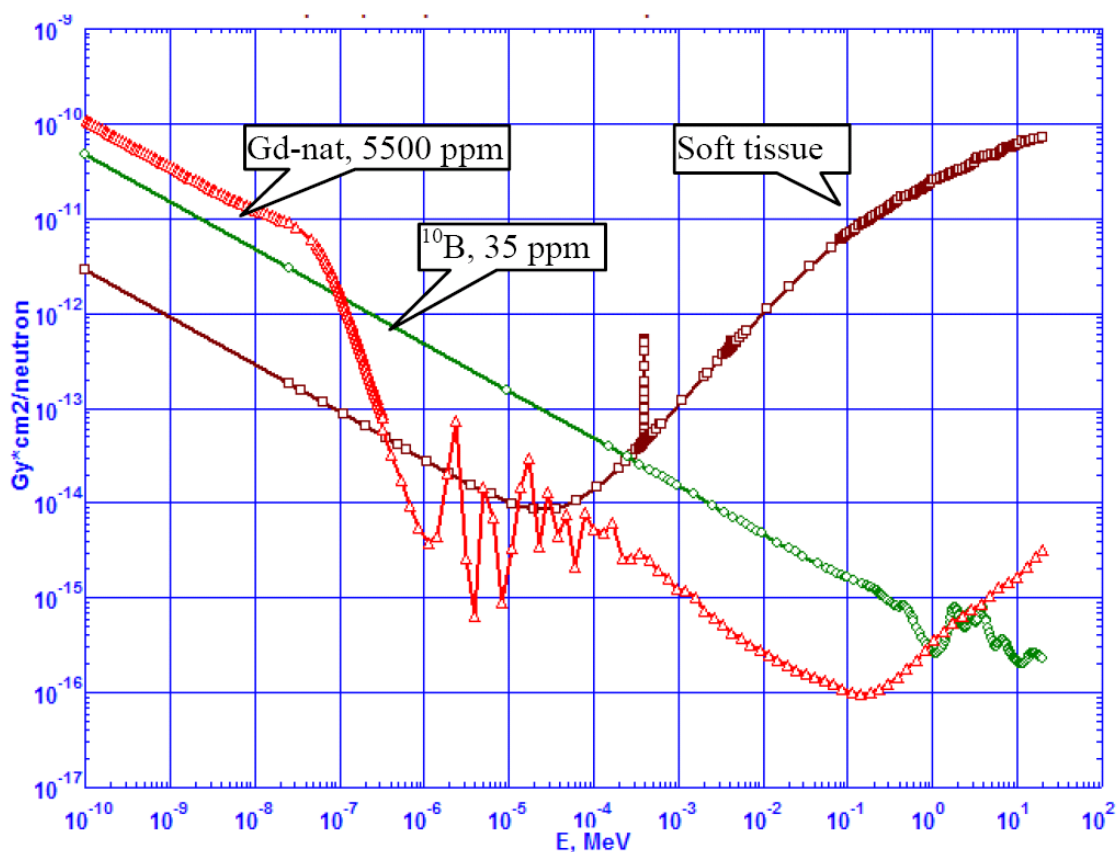


Fig. 7.8 - Fattori di conversione ICRU-63 flusso-kerma, per i neutroni per il tessuto molle [325, 333] e per i principali agenti NCT nelle loro concentrazioni tipiche

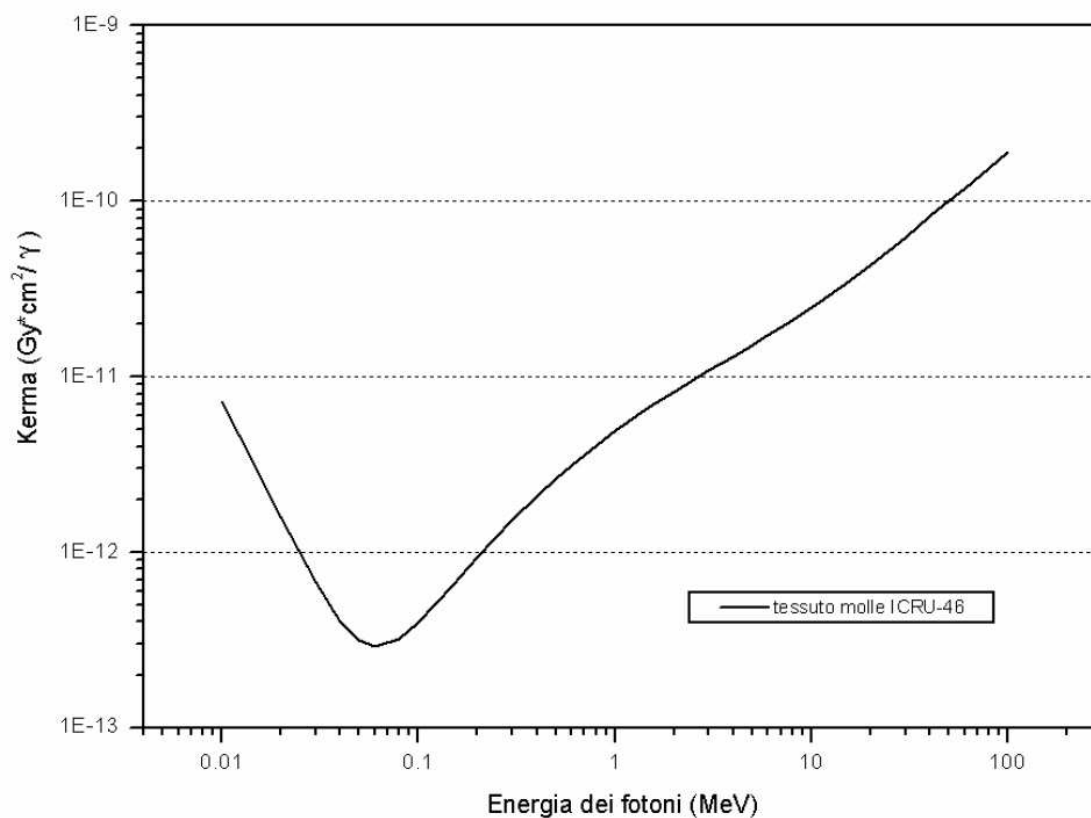


Fig. 7.9 - Fattori di conversione ICRU-46 flusso-kerma, per i fotoni nel tessuto molle [335]

Stopping power e ranges

Lo stopping power di una particella carica con energia E , in un mezzo di numero atomico Z (dE/dx) è definito come la perdita media di energia per unità di percorso x . L'originaria formula di Bethe [284] per calcolare lo stopping power relativamente a collisioni "soffici" (cioè quelle con parametro di impatto b molto più grande del raggio atomico a) delle particelle cariche pesanti, è stata più tardi migliorata includendo un termine di collisione "dura" ($a \approx b$) ed una correzione orbitale, diventando:

$$\left(\frac{dE}{\rho dx} \right) = \frac{4Cm_0c^2z^2}{\beta^2} \left[\ln \left(\frac{2m_0c^2\beta^2}{(1-\beta^2)I} \right) - \beta^2 - \frac{C}{Z} - \delta \right]$$

dove:

$$C = \pi \left(\frac{N_A Z}{A} \right) r_0^2$$

$r_0 = e^2/m$ è il raggio classico dell'elettrone

$\beta = v/c$

z = carica della particella

N_A = numero di Avogadro

Z = numero atomico del mezzo

A = peso atomico

I = potenziale medio di eccitazione

δ = termine di correzione per l'effetto di densità nei mezzi condensati.

L'espressione precedente tiene conto solo delle perdite di energia nelle collisioni (collision stopping power) ma non di quelle dovute a bremsstrahlung che si verificano durante il rallentamento delle particelle cariche pesanti. Il collision stopping power è spesso usato come sinonimo di Linear Energy Transfer (*LET*), indicato anche con L_∞ . Il pedice ∞ denota che nel calcolare lo stopping power si è tenuto conto dell'energia totale di tutti i raggi δ risultanti da collisioni dure. Le perdite per energia radiativa non sono incluse nel LET perché questi fotoni non contribuiscono al deposito di energia nelle vicinanze della traccia della particella carica pesante.

Il *LET* ristretto (restricted *LET*), L_Δ , include i contributi di tutti quei raggi δ le cui energie iniziali sono più piccole dell'energia di soglia Δ . L'energia di soglia è tipicamente intorno a 100 eV. L_Δ è applicato in alcuni modelli radiobiologici per calcolare la deposizione di energia in piccoli bersagli irradiati con ioni energetici.

I valori degli stopping power e del *LET* ristretto per particelle e mezzi di interesse nella protezione dalle radiazioni e nella fisica medica possono essere ottenuti da molte fonti. La Commissione Internazionale sulle Unità e le Misure di Radiazione (ICRU) nel rapporto 49 [265] ha pubblicato gli stopping power per i protoni e le particelle alfa. I valori degli stopping power sono anche disponibili sulla pagina web del NIST [257]. Valori calcolati e misurati di stopping power e dei ranges corrispondenti per particelle cariche pesanti sono stati pubblicati da Ziegler [282, 283]. Inoltre sono stati progettati numerosi codici di calcolo e data base, come PSTAR [261], ASTAR [262], SRIM-2006 [260] e SPAR [258, 259] per calcolare gli stopping power ed i ranges corrispondenti. I data base PSTAR [261] e

ASTAR [262], che calcolano gli stopping power per i protoni e per le particelle alfa possono essere usati on line sulla pagina web del NIST o addirittura scaricati. SRIM-2006 [260] è un gruppo di codici che calcola lo stopping power ed i ranges di ioni a partire da 10 eV/amu fino a 2 GeV/amu in differenti mezzi. Il codice SPAR [259] calcola gli stopping power ed i ranges di muoni, pioni, protoni e ioni pesanti in un qualunque mezzo non gassoso per energie da zero a diverse centinaia di GeV. Può essere ottenuto tramite la NEA Data Bank.

Presso il NIST è mantenuto anche il data base ESTAR [350] che consente di calcolare gli stopping power ed i ranges per gli elettroni. Gli stopping power sono costituiti dalla somma dei “collision stopping power” i cui valori sono calcolati con la teoria di Bethe [345, 346] applicando una correzione per l’effetto dovuto alla densità del materiale [347, 348] e dei “radiative stopping power” che vengono valutati con il metodo di Seltzer e Berger [349]. Nelle figure 7.10, 7.11 e 7.12 sono riportati i valori degli stopping power per gli elettroni calcolati con ESTAR per i tessuti cerebrali, per l’osso e per i tessuti molli.

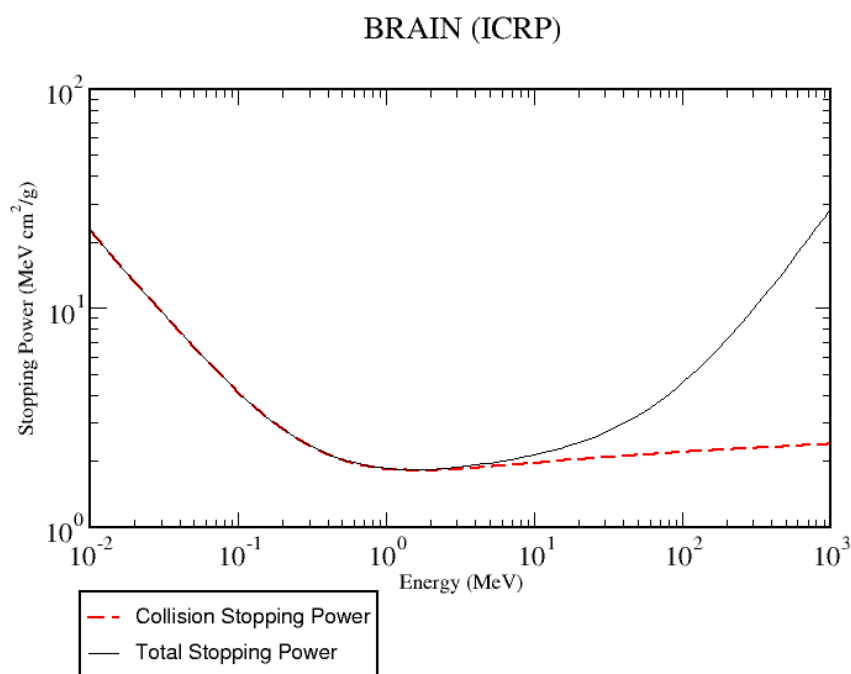


Fig. 7.10 – Stopping power degli elettroni per i tessuti cerebrali, calcolati con ESTAR

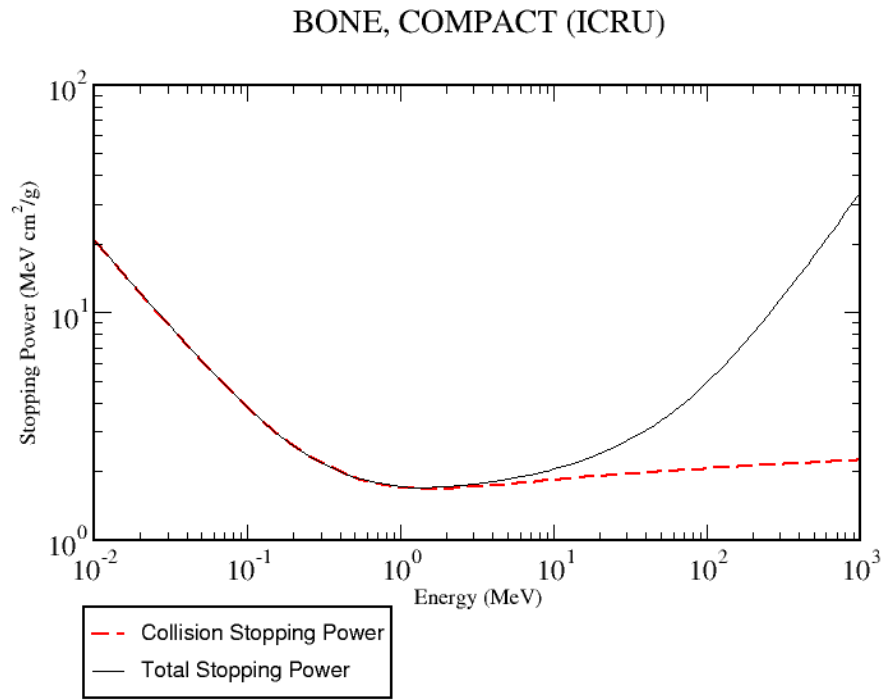


Fig. 7.11 – Stopping power degli elettroni per le ossa, calcolati con ESTAR

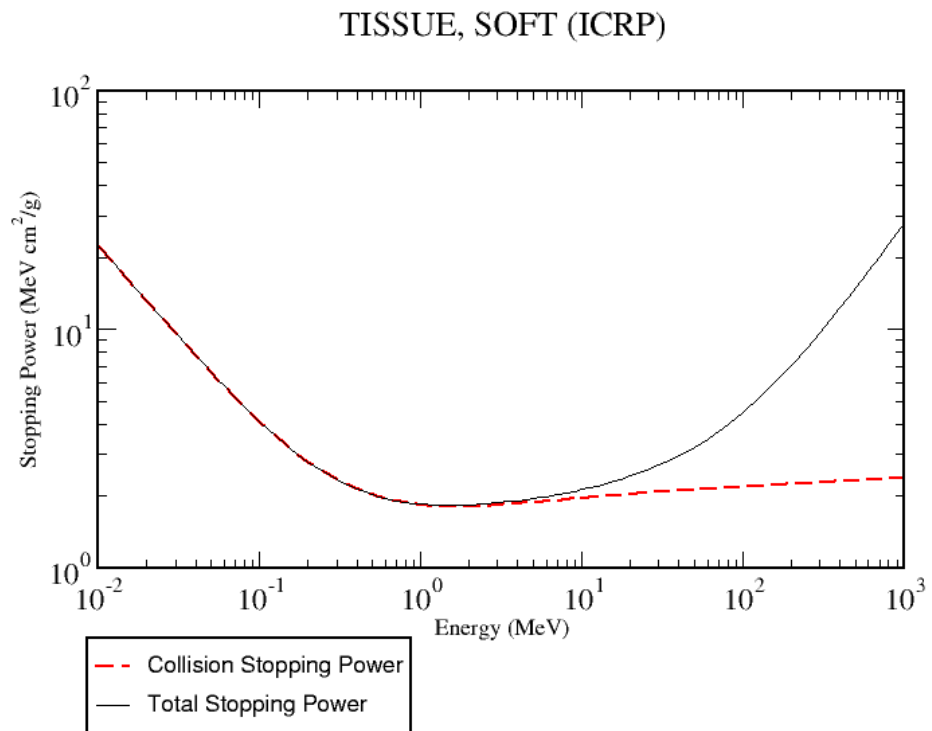


Fig. 7.12 – Stopping power degli elettroni per i tessuti soffici, calcolati con ESTAR

Il Range R di una particella carica è definito come il valore atteso del percorso seguito prima che la particella si fermi [263]. Il range approssimato (*Continuous Slowing Down Approximation Range*, R_{CSDA}) è definito come:

$$R_{CSDA} = \int_0^{E_0} \left(\frac{dE}{\rho dx} \right)^{-1} dE$$

La figura 7.13 riporta i ranges per gli elettroni nei tessuti soffici, calcolati con ESTAR.

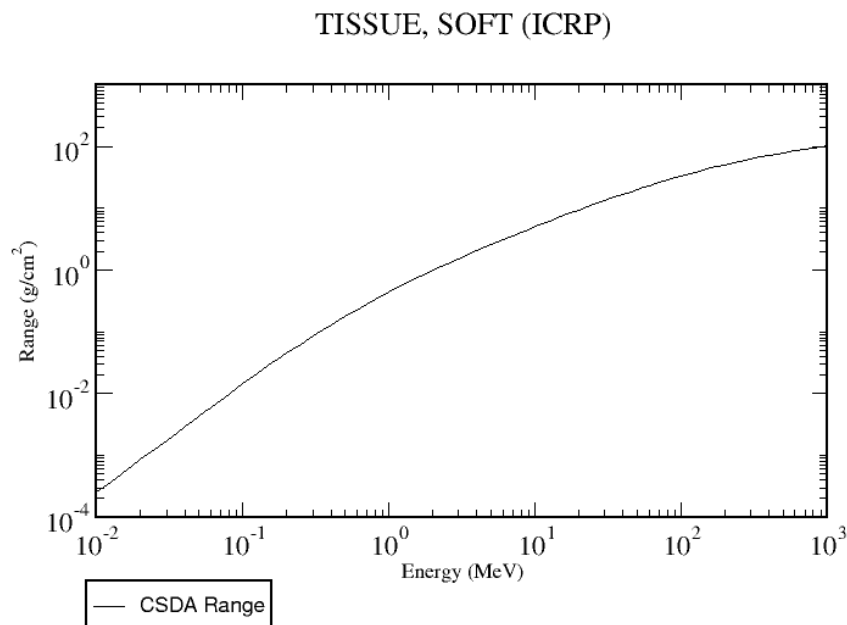


Fig. 7.13 – Ranges degli elettroni nei tessuti soffici, calcolati con ESTAR

Nella caratterizzazione a livello microdosimetrico di un campo di radiazioni ionizzanti il concetto di LET presenta dei limiti, tra i quali i principali sono:

- L_∞ non tiene conto della distribuzione delle perdite di energia e dei depositi di energia. Questa distribuzione diventa significativa se il cammino libero della particella ha dimensioni confrontabili con quelle del bersaglio considerato.
- Particelle con identico LET ma con carica e velocità danno luogo ad uno spettro diverso dei raggi δ . Pertanto la risposta di un rivelatore a differenti particelle con lo stesso LET può differire in modo significativo.

7.6. Microdosimetria

Buona parte degli effetti biologici delle radiazioni dipendono dal modo in cui l'energia della radiazione viene depositata a livello locale. Nel caso della GdNCT la distribuzione spaziale dei depositi di energia da parte dei fotoni è abbastanza uniforme a causa della loro penetrazione nei tessuti. Analogamente l'energia depositata dai neutroni per effetto della reazione con l'azoto presente nei tessuti risulta essere uniforme a causa della distribuzione uniforme dell'azoto. Ciò che non è uniforme è che dà luogo a differenze significative sono i depositi di energia dovuti al "proton recoil" e alla reazione dei neutroni con il gadolinio. Le variazioni dovute al "proton recoil" sono determinate dalle caratteristiche spettrali del fascio di neutroni utilizzato. Le variazioni dovute alla reazione con il gadolinio dipendono sia dalle caratteristiche spettrali del fascio di neutroni, sia dalla distribuzione non omogenea del gadolinio nei diversi tessuti, sia dalla localizzazione del gadolinio all'interno della cellula (se nel nucleo o nel citoplasma).

Per calcolare l'energia depositata a livello cellulare sono stati sviluppati nel corso degli anni numerosi modelli ed in particolare la NCT è stata oggetto di attenzione [336, 337]. La diversa modalità di deposito di energia a livello locale si traduce a livello macroscopico con il concetto di efficacia biologica relativa, che sarà discusso più avanti.

Come si è detto la dose assorbita in un tessuto biologico è una grandezza macroscopica pari all'energia media ceduta per unità di massa. La descrizione dell'effettiva distribuzione dell'energia depositata richiede tuttavia una descrizione al livello microscopico. Quando si vogliono studiare gli effetti della radiazione su bersagli di dimensioni dell'ordine della cellula intervengono le grandezze microdosimetriche. Le grandezze di base sono definite nel rapporto ICRU 36 [266].

Si definisce **evento** una qualsiasi deposizione di energia da parte di particelle ionizzanti nel volume considerato. Si parla di evento **singolo** quando l'energia è ceduta da una sola particella primaria e dai suoi secondari prodotti; **doppio** se da due particelle e così via.

L'energia ceduta al bersaglio non dipende solo dalla topologia della traccia, ma anche dalle dimensioni, dalla forma e dalla composizione del bersaglio. L'energia ceduta divisa per la massa del bersaglio, m , , come si è già detto, prende il nome di **energia specifica** (specific energy), z .

$$z = \frac{\mathcal{E}}{m}$$

L'energia specifica è una quantità stocastica ed è una delle quantità base usate nella microdosimetria per descrivere la deposizione di dose a livello locale. L'energia specifica può riguardare sia eventi singoli sia eventi multipli.

Quando un piccolo volume sensibile (dimensioni che ricadono tra i nm ed i μm) è attraversato ripetutamente da numerose tracce prodotte da radiazioni ionizzanti vengono registrati differenti valori di energia specifica. Per il grande numero di eventi consecutivi che si verificano nel volume si ottiene una distribuzione di probabilità dei valori di z .

Detta $F(z)$ la probabilità che l'energia specifica sia $\leq z$ la densità di probabilità è determinata dalla:

$$f(z) = dF(z) / dz$$

L'energia specifica media si ottiene quindi con la formula:

$$\bar{z} = \int_0^{\infty} z f(z) dz$$

Se k è la molteplicità di eventi, $F_k(z)$ è la frazione di eventi di molteplicità k .

La probabilità che un valore di z sia compreso tra z e $z+dz$ dipende dalla dose macroscopica D . Per dosi di bassa intensità, per le quali D è molto più piccola del valore medio di z , solitamente solo una traccia si sovrappone al volume bersaglio, cioè si considera per l'energia specifica una distribuzione di frequenza a evento singolo, che viene indicata con $f_1(z)$ ed il pedice 1 indica proprio il fatto che ci si riferisce all'evento

singolo. Il valore atteso di $f_1(z)$ è detto **energia specifica media per evento singolo nella frequenza** (frequency mean specific energy):

$$\overline{z_F} = \int_0^{\infty} z f_1(z) dz$$

Il numero medio di eventi che contribuiscono ad un determinato valore di energia z è (dalla statistica di Poisson):

$$\overline{n} = \frac{\overline{z}}{z_F}$$

Gli eventi simultanei sono invece espressi in termini di distribuzione di dose. $D_1(z)$ rappresenta la frazione di dose assorbita in eventi singoli di energia specifica $\leq z$. Anche qui si può calcolare la corrispondente densità di probabilità $d_1(z)$:

$$d_1(z) = dD_1(z) / dz$$

Analogamente il valore medio viene detto **energia specifica media per evento singolo nella dose** (dose mean specific energy):

$$\overline{z_D} = \int_0^{\infty} z d_1(z) dz$$

La relazione tra le due distribuzioni è data da:

$$d_1(z) = \frac{z}{z_F} f_1(z)$$

Una traccia può attraversare il volume bersaglio casualmente attraverso una sua qualsiasi corda. La lunghezza media della corda, \bar{l} , per il volume bersaglio è definita come la lunghezza media di tutte le corde possibili nel volume orientate casualmente. Il rapporto tra l'energia ceduta ε e la corda media \bar{l} viene chiamata l'**energia lineare** (lineal energy), y .

$$y = \frac{\varepsilon}{\bar{l}}$$

Si tratta di una grandezza stocastica e si esprime in unità di $\text{keV } \mu\text{m}^{-1}$. E' definita solo per eventi singoli. Per un corpo convesso la corda media è data dalla formula:

$$\bar{l} = \frac{4V}{a}$$

con a area della superficie del volume V . La corda media per un bersaglio sferico di diametro d vale:

$$\bar{l} = \frac{2}{3}d$$

Mentre per un cilindro di altezza h e diametro della base d si ha:

$$\bar{l} = \frac{dh}{\left(\frac{d}{2} + h\right)}$$

L'energia lineare e l'energia specifica sono strettamente legate e conoscendo una di esse si può ottenere l'altra:

$$\varepsilon = y\bar{l} = zm$$

Per una sfera con diametro d , composta di materiale con densità $\rho = 1 \text{ g/cm}^3$, se si esprime z in Gy, d in μm ed y in $\text{keV } \mu\text{m}^{-1}$ si ha:

$$z = \frac{0,204y}{d^2}$$

Analogamente all'energia specifica si introducono la distribuzione dell'energia lineare:

$$f(y) = dF(y) / dy$$

e l'**energia lineare media nella frequenza** (frequency mean lineal energy):

$$\overline{y_F} = \int_0^{\infty} yf(y)dy$$

Infine in termini di dose assorbita $D(y)$ è la frazione di dose assorbita in eventi di energia lineare $\leq y$ e si definisce quindi l'**energia lineare media nella dose** (dose mean lineal energy):

$$\overline{y_D} = \int_0^{\infty} yd(y)dy$$

L'energia lineare media nella dose rappresenta a livello microdosimetrico il principale indicatore della qualità di un tipo di radiazione

I valori medi di z e y sono le grandezze microdosimetriche corrispondenti, rispettivamente, alla dose assorbita, D e al LET.

L'introduzione della lineal energy e della energia specifica ha coinciso con lo sviluppo dei TEPC, Tissue Equivalent Proportional Counters [281]. Viene assunto che la perdita di energia di una particella che attraversa il volume sferico con diametro di un pollice di un contatore riempito di gas a bassa pressione avente una composizione equivalente a quella dei tessuti biologici sia uguale a quella persa in un volume delle dimensioni di un micron

con densità unitaria. Le fluttuazioni del valore misurato dell'ampiezza del segnale prodotto in un TEPC che si genera quando singole tracce attraversano il volume del contatore vengono interpretate come distribuzione del deposito di energia nel bersaglio microscopico simulato.

7.7. Utilizzo di metodi Monte Carlo in microdosimetria

L'approccio sperimentale basato sulla lineal energy ricavata attraverso l'utilizzo dei TEPC presenta dei limiti, tra i quali i principali sono:

- I TEPC possono essere utilizzati per determinare la distribuzione di y (o di z) in piccoli volumi simulati basandosi sull'assunto che l'energia depositata è proporzionale al numero di ionizzazioni prodotte nel contatore a gas. Per diametri simulati inferiori a $0,25\ \mu\text{m}$ la zona di amplificazione del contatore diventa così grande che il segnale generato non è più proporzionale al numero di ionizzazioni primarie.
- La distribuzione di y in generale non permette di estrarre informazioni sulla fluenza delle radiazioni e solamente in alcuni casi (campi di radiazioni ionizzanti non di tipo misto) permette l'identificazione della particella entrante.

Dettagliate informazioni microdosimetriche possono essere invece ottenute ricorrendo a calcoli, ed in particolare a calcoli basati su metodi Monte Carlo. Nel metodo Monte Carlo la soluzione di un problema fisico o matematico viene ottenuta effettuando un campionamento casuale. Nello studio della traccia di una particella vengono seguite sia la particella originaria sia quelle secondarie considerando tutte le possibili interazioni finché l'energia della particella viene totalmente dissipata o finché ulteriori interazioni della particella siano tali da poter essere trascurate. E' una caratteristica del metodo Monte Carlo che la selezione di ogni singolo processo di interazione avvenga tramite una serie di numeri casuali (pseudocasuali). Ogni interazione consecutiva viene pertanto ottenuta attraverso un procedimento di campionamento. In corrispondenza ad ogni interazione viene calcolato il deposito di energia. I depositi di energia generati tramite il campionamento permettono di determinare la distribuzione microdosimetrica.

La topologia delle tracce delle particelle cariche influenza la risposta dei sistemi biologici e dei rivelatori a queste particelle. Per descrivere queste tracce in microdosimetria vengono applicate le seguenti quantità:

- Linear Energy Transfer, LET
- Lineal energy ed energia specifica, y , z .
- Distribuzione radiale di dose, $D(r)$

La scelta di un particolare metodo di descrizione della traccia della particella carica dipende da qual è la proprietà della traccia che determina la risposta di interesse. La figura 7.14 mostra la traccia di una particella alfa da 4 MeV nell'acqua simulata con il codice Monte Carlo MOCA 14 [272]. Nella rappresentazione i punti evidenziati indicano la posizione delle singole ionizzazioni. Il LET della particella viene ottenuto dividendo la perdita totale di energia dovuta alle collisioni con gli elettroni per la distanza percorsa dalla particella.

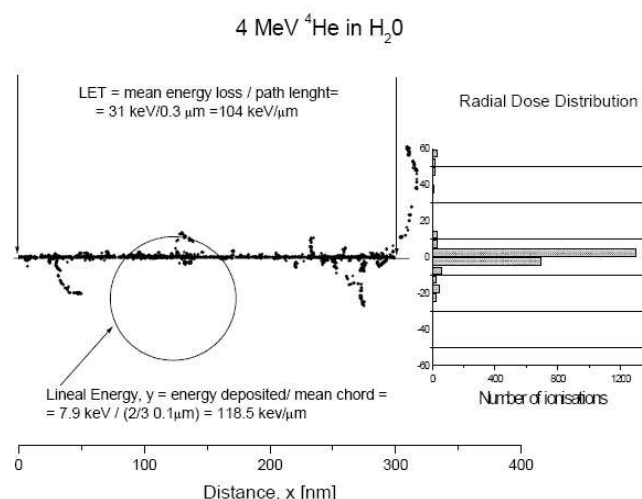


Fig. 7.14 - Struttura schematica della traccia di una particella alfa da 4 MeV

L'analisi della struttura della traccia di una particella carica costituisce una base importante per poter comprendere l'azione della radiazione sulla materia biologica, in particolare per quanto riguarda i primi stadi del meccanismo di danno: quello fisico e quello chimico. Tale analisi viene fatta mediante la simulazione Montecarlo e richiede di disporre in ingresso delle sezioni d'urto relative a tutti i tipi possibili di interazione [285].

In particolare la traccia di una particella carica (elettrone o particella pesante) consiste di un insieme di dati relativi a tutte le interazioni non elastiche della particella primaria e di tutte le particelle secondarie (coordinate dell'interazione, tipo di evento, cioè ionizzazione o eccitazione, energia depositata nel punto di interazione, ecc). Le tracce sono calcolate da codici Monte Carlo appositamente strutturati per l'analisi delle tracce (**track structure codes**). I codici esistenti utilizzano numerosi modelli teorici nel trattare i processi fisici, ma sono basati principalmente su adattamenti semi-empirici di sezioni d'urto ricavate da dati sperimentali [286]. La generazione delle tracce può avvenire in due modi:

- **Slowing-down mode**, quando sia la particella primaria sia tutte le particelle secondarie vengono seguite nel loro passaggio attraverso la materia considerando tutte le singole interazioni finché la particella non è completamente assorbita. Questo modo è usato tipicamente nella generazione delle tracce degli elettroni e dei raggi δ originatisi da una particella carica pesante.
- **Track segment calculation**, quando l'energia della particella rimane costante dopo l'interazione. Questa modalità è utilizzata principalmente per seguire le particelle cariche pesanti. Gli elettroni secondari generati vengono comunque seguiti utilizzando lo *slowing down mode*.

Dal momento che l'acqua è la componente principale del corpo umano (80% della massa), il mezzo biologico può essere simulato con acqua. Anzi in realtà, disponendo di dati sperimentali estremamente precisi sul vapore d'acqua, i codici di calcolo fanno normalmente riferimento ad esso, adattando i risultati all'acqua tenendo conto della effettiva densità $\rho = 1 \text{ g.cm}^{-3}$. A basse energie occorre tenere conto che avvengono interazioni non solo con gli atomi, ma anche con la molecola nel suo insieme (ci sono cinque orbitali molecolari, e nella tabella 7.3 sono riportati i loro potenziali di ionizzazione).

Stato molecolare	Potenziale di ionizzazione IP_i (eV)
1B_1	$IP_1 = 12,6$
3A_1	$IP_2 = 14,7$
1B_2	$IP_3 = 18,4$
2A_1	$IP_4 = 32,2$
1A_1	$IP_5 = 532,0$

Tab. 7.3 - Potenziali di ionizzazione della molecola d'acqua [287]

Le molecole d'acqua sono trattate come bersagli puntiformi e pertanto qualsiasi potenziale energetico associato con un evento di ionizzazione od eccitazione si assume depositato localmente.

La simulazione Montecarlo prevede una serie di passi (vedi fig. 8.8) nei quali si determinano: la distanza dall'interazione successiva; il tipo di interazione che avviene nel punto selezionato; la determinazione della energia e della direzione delle particelle presenti dopo l'interazione.

All'inizio sono definiti i parametri di partenza della particella primaria (la sua energia E_{inc} e il suo tipo, in figura 7.15 indicato con Z_{inc} e che può valere +1 per i positroni e -1 per gli elettroni).

Il punto di partenza per la simulazione della traccia è la determinazione del libero cammino medio, λ , della particella e la sua distribuzione. Ciò viene fatto campionando in base alla somma di tutte le sezioni d'urto relative a tutti i processi possibili. La densità di probabilità che la distanza dalla successiva collisione lungo il cammino sia compresa tra s ed $s+ds$ è:

$$p(s) = \frac{1}{\lambda} e^{-\lambda s} ds$$

L'effettiva distanza dalla posizione della collisione successiva viene calcolata come

$$s = -\lambda \ln R$$

con R numero casuale campionato in maniera uniforme tra 0 ed 1.

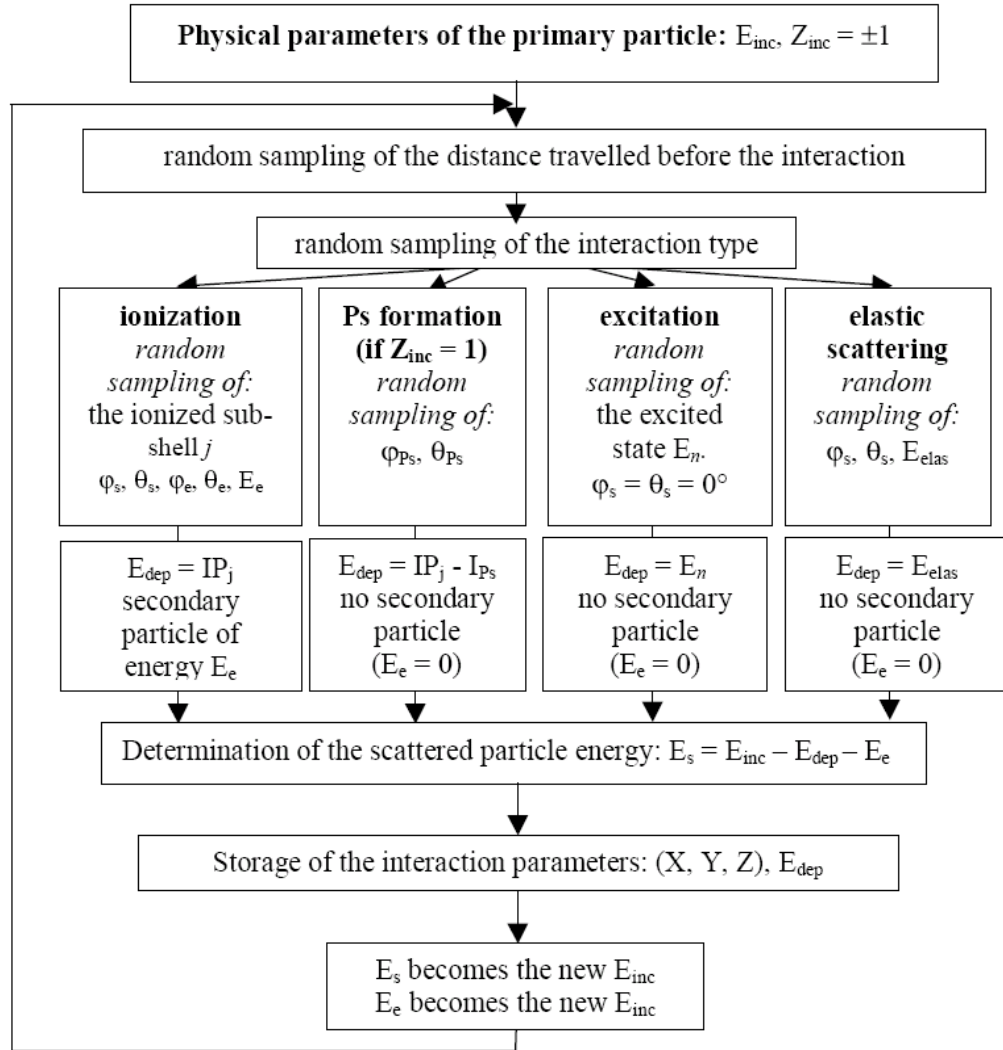


Fig. 7.15 - Rappresentazione schematica della simulazione Montecarlo del trasporto degli elettroni nell'acqua [291]

Una volta che la particella è stata trasportata nella sua nuova posizione viene fatto un nuovo campionamento per scegliere in base alla intensità relativa delle singole sezioni d'urto, il tipo di interazione (scattering elastico, ionizzazione, eccitazione o formazione di positronio²⁰).

Limitandoci a considerare le interazioni dei soli elettroni, se essa è di tipo elastico sempre con tecnica Montecarlo viene determinata la nuova direzione della particella che mantiene praticamente immutata la propria energia, E_{inc} , in quanto il trasferimento di energia in questo caso è trascurabile (l'energia persa per scattering elastico E_{elas} è dell'ordine dei meV) [288, 289, 290].

Se l'evento è una ionizzazione si determina l'energia cinetica dell'elettrone secondario espulso (E_e) e l'energia della particella primaria viene ridotta della quantità $E_e + IP_j$ dove IP_j è il potenziale di ionizzazione dell'orbitale molecolare interessato. L'energia depositata

²⁰ Il positronio (Ps) è un sistema costituito da un elettrone e da un positrone, legati insieme a formare un atomo esotico. Le orbite delle due particelle e l'insieme dei loro livelli di energia sono molto simili a quelli dell'atomo di idrogeno. A causa però della più piccola massa ridotta, le energie in gioco sono più piccole di quelle dell'atomo di Idrogeno.

E_{dep} in questo caso coincide con IP_j . Nel caso degli orbitali più interni tuttavia si deve tenere conto anche dell'emissione degli elettroni Auger dell'acqua. Essi vengono emessi isotropicamente con energia cinetica $E_{Auger} = IP_5 - (2 \times 32,2) = 467,6$ eV. In questo caso l'energia depositata localmente vale $E_{dep} = 2 \times 32,2 = 64,4$ eV. [290]. Con le tecniche Montecarlo nel caso della ionizzazione si determinano i numerosi parametri necessari, come illustrato nella figura 7.16.

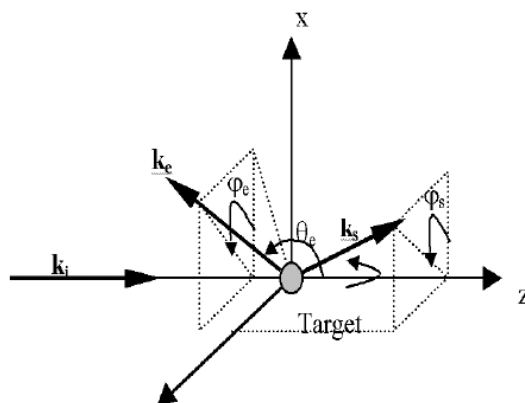


Fig. 7.16 - Quadro di riferimento degli eventi di ionizzazione per l'acqua [291].
 k_i , k_s e k_e sono i vettori relativi agli elettroni rispettivamente incidenti, scatterati ed espulsi.
 I corrispondenti angoli azimutali e polari sono indicati con θ_s , φ_s , θ_e e φ_e .

Se l'evento è una eccitazione si seleziona il livello di transizione n in base alla intensità relativa di tutte le sezioni d'urto parziali di eccitazione determinando l'energia corrispondente E_n che corrisponde all'energia depositata localmente e viene diminuita di E_n l'energia della particella primaria, che mantiene comunque immutata (in base ai risultati sperimentali) la propria direzione [292, 293].

Strettamente parlando i risultati ottenuti con questi codici di traccia specializzati per gli elettroni sono appropriati solamente all'acqua allo stato di vapore, anche se c'è stato chi ha studiato l'acqua allo stato liquido facendo comunque delle estrapolazioni il cui grado di accuratezza non è ancora stato esattamente determinato [225]. Questi codici sono quindi sempre da affinare e non sono resi disponibili al pubblico generale ma rimangono solamente nella disponibilità dei ricercatori che li hanno messi a punto e dei loro stretti collaboratori. In appendice 3 è riportata un'analisi dei modelli su cui si basano in genere questi codici.

Per lo studio dei fotoni, dei neutroni e delle particelle cariche pesanti, sono invece disponibili numerosi codici Montecarlo. Tramite tali codici è possibile analizzare il LET (L_∞) che è la misura della densità media di ionizzazione lungo il percorso della radiazione. Un diverso LET conduce, a parità di dose, ad effetti biologici diversi e, per tener conto di questo fatto sono stati introdotti l'**efficacia biologica relativa (RBE)**, negli studi di radiobiologia, ed il **fattore di qualità (QF)** in radioprotezionistica. Questi concetti verranno approfonditi più avanti. Spesso è utile anche calcolare la distribuzione radiale di dose, $D(r)$, nelle vicinanze del percorso dello ione, definita come l'energia media depositata nel cilindro con raggio tra r ed $r+dr$, normalizzato alla massa. La $D(r)$ ha una notevole importanza nella teoria della struttura delle tracce [276, 277, 278, 279, 280] quando si vuole predire la risposta di un sistema biologico o di un rivelatore fisico alla radiazione ionizzante. Un importante fattore che facilita l'applicazione di $D(r)$ è il fatto che può essere calcolato utilizzando formule analitiche disponibili per un'ampia gamma di ioni ed energie

[275, 274]. Il limite principale dell'utilizzo di questa grandezza è che essa non è applicabile allo studio dei fotoni e degli elettroni.

Per particelle cariche pesanti è importante lo studio dei clusters (grappoli), che sono gruppi di ionizzazioni correlati spazialmente e la distanza che li separa è detta dimensione del cluster. L'approccio basato sui cluster è stato utilizzato per studiare le relazioni tra l'energia depositata dalle particelle cariche e le rotture nelle catene di DNA [273]. Negli studi sul DNA le dimensioni dei cluster variano tipicamente tra 1 nm e 5 nm.

In microdosimetria esiste anche una classificazione per distinguere la posizione relativa della traccia nei confronti del bersaglio di interesse. Si hanno così:

- gli "starter", quando il punto di origine della traccia è localizzato all'interno del bersaglio;
- gli "stopper", quando è il punto terminale della traccia ad essere posizionato all'interno del bersaglio;
- i "crosser", quando il bersaglio è completamente attraversato dalla traccia della particella.
- gli "insider", quando l'intera traccia è contenuta all'interno del bersaglio.

La suddetta classificazione è illustrata nella figura 7.17, nella quale è aggiunta una ulteriore casistica, non prevista nella microdosimetria classica, ma che può acquistare particolare importanza nel caso in cui il bersaglio allo studio sia di dimensioni dell'ordine dei nanometri (questo nuovo campo di studio, noto come nanodosimetria è affrontato nel paragrafo successivo):

- i "toucher", quando il bersaglio sensibile è influenzato solamente dai raggi δ provenienti da particelle che lo sfiorano.

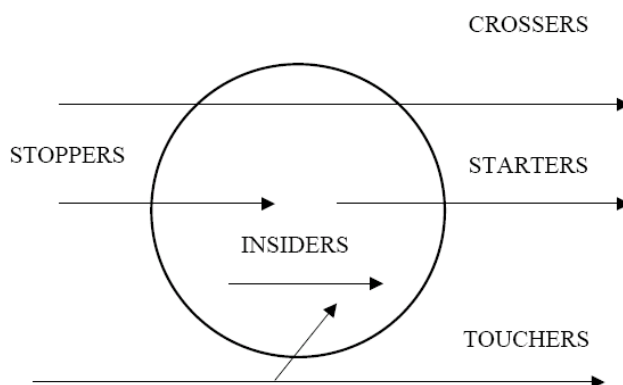


Fig. 7.17 - Classificazione delle tracce relativamente alla loro posizione rispetto al bersaglio

In alternativa ai codici di calcolo è possibile utilizzare solo tecniche approssimate. Ad esempio Howell [229] ha utilizzato formule approssimate per determinare informazioni sulla deposizione di energia in cellule e macromolecole dovute ad elettroni Auger di bassa energia. Le formule riportate nel suo lavoro possono fornire risultati approssimati anche su scala nanometrica.

7.8. La nanodosimetria

Si è già visto come si sia sviluppata la microdosimetria per studiare il trasferimento di energia da parte della radiazione ionizzante a livello di bersagli molto piccoli (tipicamente le cellule). Comunque se le dimensioni del bersaglio sono sufficientemente grandi i concetti della microdosimetria possono essere assimilati agli stessi della dosimetria classica.

Qualora però invece le dimensioni del bersaglio siano dell'ordine dei nanometri, recenti studi teorici e sperimentali che hanno per oggetto l'analisi dello stesso trasferimento di energia, su tali bersagli si è ritenuto necessario sviluppare una trattazione particolare che è stata denominata "nanodosimetria" [191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198].

Questa tecnica viene utilizzata, ad esempio, per studiare il trasferimento di energia alla molecola del DNA. Dato lo sviluppo dei nanomateriali la stessa tecnica può essere anche utilizzata per studiare l'assorbimento di energia da parte dei nuovi dispositivi realizzati grazie alle nanotecnologie.

Si deve tuttavia osservare che uno studio di nanodosimetria in generale non è (o non dovrebbe essere) un semplice studio di microdosimetria caratterizzato dall'essere fatto su bersagli di dimensioni nanometriche. Infatti è tipico della nanodosimetria tenere conto di due fenomeni che vengono totalmente trascurati a livello microdosimetrico.

1) In primo luogo si deve tenere presente che una struttura con dimensioni dell'ordine del nanometro (nm) contiene un numero ridotto di atomi (di un ordine compreso tra 10^3 e 10^6). In questo caso le **dislocazioni atomiche** prodotte dalla radiazione ionizzante non possono essere trascurate. Ad esempio nel caso che la radiazione ionizzante sia costituita da ioni pesanti, essi possono determinare la fuoriuscita dell'atomo colpito dal volume del bersaglio stesso. La stima precisa dell'energia depositata dalla radiazione incidente non è in questo caso un compito semplice. Il bilancio energetico deve tenere infatti conto delle implicazioni della fuoriuscita di atomi dal bersaglio. Nel caso della microdosimetria, invece, le dislocazioni sono trascurabili in quanto non incidono sullo studio di un bersaglio di dimensioni cellulari. Nel caso della GdNCT, tuttavia, ci limitiamo a studiare gli elettroni che non hanno energia sufficiente a spostare gli atomi e fortunatamente l'effetto ora citato può ancora essere trascurato.

2) Un secondo fenomeno che tipicamente rende differenti gli studi di nanodosimetria da quelli di microdosimetria è la possibilità che una particella ionizzante che sfiori il bersaglio, senza tuttavia colpirlo (il cosiddetto "toucher" della figura 7.17), può comunque depositare energia nel nanobersaglio. Nel caso della GdNCT, tuttavia, questa possibilità non è di interesse, sia per la bassa energia degli elettroni in esame, sia soprattutto perché gli elettroni che studiamo (da conversione ed Auger) si originano proprio all'interno del bersaglio stesso.

Si deve tenere presente che la nanodosimetria è ancora una teoria non completamente sviluppata. In particolare l'ordine del numero di interazioni, certamente ancora sufficientemente largo per utilizzare una teoria statistica, analogamente alla microdosimetria (**approccio funzionale**), è però anche un numero tale da giustificare

l'utilizzo di modelli computazionali atomici per stimare l'energia depositata. Probabilmente la futura nanodosimetria assorbirà entrambi questi approcci. L'approccio funzionale presenta comunque il vantaggio di facilitare il passaggio alla microdosimetria e alla macrodosimetria. Come si è visto, volendo studiare gli elettroni Auger nel caso della GdNCT, si può tranquillamente utilizzare a livello nanometrico le tecniche della microdosimetria e valutare la lineal energy e le altre grandezze tipiche.

7.9. Fattori di qualità ed efficacia biologica relativa

Come si è detto, l'effetto delle radiazioni ionizzanti è influenzato dalla dose, dal tasso di dose, e dalla qualità della radiazione. Nella radioprotezione prima del 1990 la dose equivalente H veniva determinata applicando un fattore di qualità $Q(L)$ alla dose assorbita D_L in un determinato punto per poter tenere conto dei differenti effetti di differenti tipi di radiazione. La dose in un determinato organo o tessuto, T , poteva essere ottenuta con la formula:

$$H_T = \int \int_{m L} Q(L) D_L \frac{1}{m} dL dm$$

dove le variabili di integrazione sono il LET non ristretto e la massa dell'organo. La dose equivalente effettiva poteva essere ottenuta sommando il contributo dei vari organi moltiplicati per dei fattori di organo:

$$H_E = \sum_T w_T H_T$$

Il fattore di qualità $Q(L)$ era determinato in funzione del LET non ristretto L_∞ (definito dall'ICRU nel 1980 [267]) come:

$$L_\infty = dE/dx$$

Dove dE è l'energia persa da una particella carica nell'attraversare la distanza dx . Il LET non ristretto può essere anche indicato con L , omettendo il pedice. Anche se la definizione formale del LET non ristretto risale al 1980, i valori dei $Q(L)$ erano stati fissati dall'ICRP in funzione del LET nel 1977 [270].

Le unità di misura per la dose assorbita, e per tutti gli equivalenti di dose è J/kg. Per evitare confusioni questa unità viene indicata con gray (Gy) quando ci si riferisce alla dose assorbita e con sievert (Sv) quando ci si riferisce alle quantità relative alla dose equivalente.

Nelle raccomandazioni del 1990 [269] l'ICRP ha modificato il modo con cui viene determinata la dose equivalente. Ai fini della protezione radiologica viene determinato per ogni tipo di radiazione R il valore medio della dose assorbita in un determinato organo, o tessuto, T , $D_{T,R}$ e questo valore viene pesato in base alla qualità della radiazione utilizzando il radiation weighting factor, w_R , o fattore di pesatura della radiazione, scelto in base al tipo di radiazione incidente sul corpo e alla sua energia. La dose risultante così pesata viene indicata come dose equivalente dell'organo o del tessuto, H_T .

$$H_T = \sum_R w_R D_{T,R}$$

La somma delle dosi equivalenti relative ai vari organi, pesate applicando a ciascuna il fattore di pesatura di organo corrispondente fissato dall'ICRP, w_T , fornisce quella che viene indicata come dose efficace, E .

$$E = \sum_T w_T H_T$$

Nelle più recenti raccomandazioni ICRP-103 del 2007 [367] sono stati ulteriormente modificati i *weighting factors* per i neutroni ed i protoni e sono stati introdotti nuovi *weighting factors* per i pioni. I valori per gli altri tipi di particelle (fotoni, elettroni, muoni e particelle alfa) sono rimasti immutati.

La ragione per cui il fattore di qualità $Q(L)$ è stato sostituito con i valori dei w_R , è che la Commissione ha ritenuto che il dettaglio e la precisione inerenti nell'uso di una funzione $Q(L)$ non sono giustificati a causa delle incertezze nelle informazioni radiologiche.

Possono essere ancora effettuate misure relative a quantità operative, equivalente di dose ambientale ed equivalente di dose personale. Queste quantità continuano ad essere definite partendo dalla dose assorbita in un certo punto ed applicando ad essa i fattori di qualità $Q(L)$. A tal fine, nelle stesse raccomandazioni ICRP del 1990 [269], che hanno introdotto i w_R e la E , la Commissione ha anche modificato le precedenti relazioni tra $Q(L)$ ed L (vedi figure 7.18 e 7.19), rivedendo i fattori di qualità sulla base delle più recenti informazioni disponibili di tipo biologico e di altro tipo.

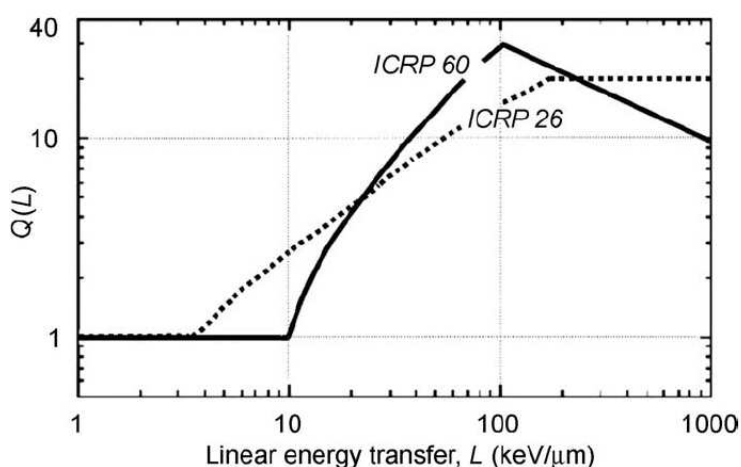


Fig. 7.18 - Confronto tra i valori di $Q(L)$ adottati nel rapporto ICRP-60 [269] e quelli adottati nel rapporto ICRP-26 [270]

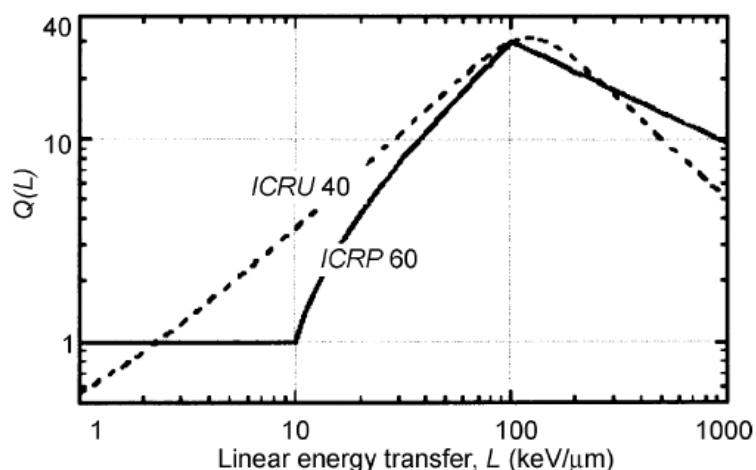


Fig. 7.19 - Confronto tra i valori di $Q(L)$ adottati nel rapporto ICRP-60 [269] e quelli adottati nel rapporto ICRU-40 [268]

I nuovi valori sono riportati in tabella 7.4

LET non ristretto L (keV/ μ m)	Fattore di qualità $Q(L)$
< 10	1
10 - 100	$0,32 L - 2,2$
> 100	$300 / \sqrt{L}$

Tab. 7.4 - Nuovi valori del fattore di qualità in base al LET [269]

La Commissione sottolineava inoltre che la relazione Q - L era stata intesa originariamente per fornire niente altro che una indicazione grezza del variare dei valori di Q al variare del tipo di radiazione, ma si era constatato come questa relazione fosse stata interpretata nel senso di implicare una false precisione. La commissione in questo modo si augurava che questo non potesse accadere con i nuovi w_R (riportati nella tabella 7.5).

Tipo di radiazione e range energetico		Fattore di pesatura della radiazione, w_R .
Fotoni, tutte le energie		1
Elettroni e muoni, tutte le energie		1
Neutroni	< 10 keV	5
	10 – 100 keV	10
	100 keV – 2 MeV	20
	2 – 20 MeV	10
	> 20 MeV	5
Protoni diversi da quelli di rinculo, energie > 2 MeV		5
Particelle alfa, frammenti di fissione, nuclei pesanti		20

Tab. 7.5 - Fattori di pesatura dei diversi tipi di radiazione [269]

E' anche stata fissata una curva approssimata per i neutroni:

$$w_R = 5 + 17 \exp\left(-(\ln(2E_n))^2 / 6\right)$$

I valori del fattore di qualità e la scelta dei w_R non sono stati elaborati in dettaglio. Ad esempio la Commissione inoltre non aveva fissato alcuna regola per determinare la dose equivalente o effettiva dovuta ad elettroni Auger, limitandosi a dire che la loro efficacia relativa doveva essere determinata con considerazioni microdosimetriche. Si suggeriva inoltre che i valori di w_R per i tipi di radiazione non inclusi nella tabella potessero essere ottenuti calcolando il fattore di qualità ambientale, cioè il valore medio di $Q(L)$ ad una

profondità di 10 mm in una sfera ICRU esposta alla radiazione di quel tipo o determinandolo in termini di lineal energy.

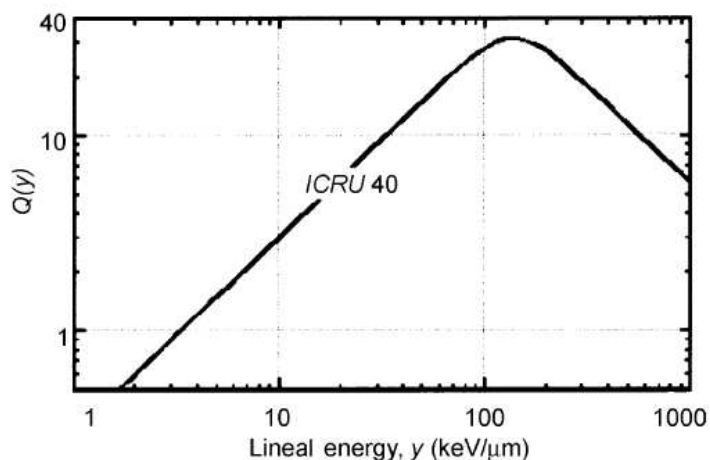


Fig. 7.20 - Relazione tra il fattore di qualità e la lineal energy proposta nel rapporto ICRU-40 [268]

In particolare la relazione suggerita dal rapporto ICRU 40 [268] è (vedi anche la figura 7.20):

$$Q(y) = \frac{a_1}{y} \left[1 - e^{(-a_2 y^2 - a_3 y^3)} \right]$$

dove le a_i sono delle costanti: $a_1 = 5510 \text{ keV } \mu\text{m}^{-1}$, $a_2 = 5 \times 10^{-5} \text{ } \mu\text{m}^2 \text{ keV}^{-2}$ ed $a_3 = 2 \times 10^{-7} \text{ } \mu\text{m}^3 \text{ keV}^{-3}$.

Negli anni successivi al 1990 ci sono stati però sviluppi sostanziali sia nelle conoscenze dei meccanismi biologici di danno da parte delle radiazioni sia nella dosimetria, tali da giustificare una nuova stima dei valori dei w_R e del modo in cui possono essere derivati. La nuova stima è stata pubblicata come proposta dall'ICRP nel 1993 con il rapporto ICRP-92, "Relative Biological Effectiveness (RBE), Qualità Factor (Q), and Radiation Weighting Factor (w_R)" [271]. In questo rapporto viene abbracciato il concetto di **Efficacia Biologica Relativa** (RBE, Relative Biological Effectiveness), grandezza fino a quel momento usata in radiobiologia, per tenere conto degli effetti biologici dell'esposizione alle radiazioni. Si tratta di una grandezza relativa, si parla cioè di RBE di una radiazione rispetto ad un'altra

L'efficacia biologica relativa (RBE) è definita come:

$$RBE = \frac{D_{ref}}{D_{test}}$$

dove D_{ref} è la dose che viene rilasciata da una certa radiazione presa a riferimento (tipicamente raggi X originatisi da un tubo da 250 kVp) e D_{test} è la dose, rilasciata dal tipo di radiazione che si vuole studiare, necessaria per ottenere lo stesso effetto biologico. In altre parole l'RBE è il rapporto inverso tra la dose di una radiazione di riferimento necessaria per produrre un certo effetto biologico e la dose della radiazione in esame che produce lo stesso effetto biologico.

La determinazione di fattori di qualità fa ora riferimento a questo concetto. L'utilizzo del concetto di RBE richiede che si possano misurare quantitativamente gli effetti delle radiazioni sul sistema biologico in esame. Per esempio gli effetti per un sistema in vitro sono diversi da quelli per un sistema in vivo. Gli effetti per un tessuto normale sono diversi da quelli per un tessuto tumorale. I nuovi codici Montecarlo per microdosimetria che si stanno mettendo a punto cercano di calcolare direttamente grandezze direttamente in relazione con il danno biologico, ad esempio non solamente il numero di ionizzazioni per centimetro cubo, ma anche il numero di rotture doppie nelle catene di DNA, tenendo conto di tutti i fenomeni anche chimici e biologici (compresi i meccanismi cellulari di riparazione) [225].

La dose complessivamente assorbita è calcolata pesando i vari contributi della radiazione ($D_{n,fast}$, $D_{n,th}$, D_{γ} , D_{el}), con i corrispondenti fattori di RBE, predeterminati sperimentalmente o attraverso calcoli Montecarlo di tipo microdosimetrico e nanodosimetrico. L'unità di misura adottata in questo caso, sebbene resti nelle dimensioni invariata, è, più propriamente, indicata con il *Gray-equivalente* o con il *Sievert* (Sv), a seconda dei casi.

Il *Sievert* (Sv) è l'unità di misura utilizzata quando si prendono in considerazione gli effetti stocastici della radiazione, ed in questo caso si parla più propriamente di *equivalente di dose*.

Nel caso invece in cui si prendano in considerazione gli effetti deterministici (come fatto nella presente tesi) non vengono usate le quantità "dose equivalente" e "dose efficace", ma si considera solamente la dose assorbita (misurata in gray) come indicato nelle raccomandazioni ICRP-103 al punto B25 [367]. In questo caso quando si studia l'effetto delle radiazioni ad alto LET si utilizza per i diversi tipi di radiazione un corrispondente RBE determinato caso per caso (in generale esso non dipende più solamente dall'energia ma può dipendere anche dalla dose assoluta o dal tasso di dose) ma la dose risultante viene sempre misurata in gray. L'unità di misura in questo caso è più propriamente indicata come *gray-equivalente* e nello studio si deve indicare sempre quali RBE sono stati considerati [271, 367, 368, 369].

Nei calcoli effettuati relativi alla GdNCT, nella valutazione dei contributi dovuti alle componenti della radiazione che sono presenti anche in assenza di gadolinio, cioè il "proton recoil", la reazione dei neutroni con l'azoto 14 e la dose dovuta ai fotoni ($D_{n,fast}$, $D_{n,th}$, D_{γ}), si sono assunti direttamente gli stessi valori di RBE già codificati dal protocollo di trattamento BNL [338] impiegato, nei primi test della BNCT su pazienti, alla facility del reattore BMRR di Brookhaven nel biennio '98-'99. Tale protocollo assumeva come valore di RBE quello di 3,2 sia per il *proton recoil*, sia per il contributo dovuto alla reazione dei neutroni con l'azoto 14. Assumeva inoltre il valore di 1 per l'RBE relativo ai fotoni gamma.

Nel caso della GdNCT è presente inoltre il contributo dovuto alla reazione con il gadolinio e quindi agli elettroni da conversione ed Auger (D_{el}). L'efficacia biologica relativa da attribuire a tale contributo può essere determinata con considerazioni analoghe a quelle che hanno portato ad introdurre, nel caso della BNCT, un "fattore del composto". Infatti gli studi istologici condotti negli ultimi quarant'anni hanno appurato che l'RBE necessario per stimare il contributo del boro per il trattamento dei tumori cerebrali risulta dipendere strettamente sia dal particolare composto borotrasportatore (BSH, BPA, ecc...), sia dalla localizzazione nel tessuto tumorale ed in quello sano. Per tale motivo l'RBE relativo alla reazione dei neutroni con il boro è tabulato come "fattore del composto". Ad esempio per il composto BPA il protocollo di trattamento BNL [338] assume un valore di 3,80 per i tessuti

tumorali e di 1,35 per i tessuti sani. Per il gadolinio l'RBE verrà determinato più avanti tramite l'esecuzione di calcoli ed altre considerazioni di tipo nanodosimetrico.

7.10. Considerazioni di radiobiologia

L'RBE è influenzato da diversi fattori (elencati in tabella 7.6):

Fattori fisici	La dose può essere somministrata come singola dose o dose frazionata. Alto LET o basso LET. Alta o bassa intensità.
Fattori biologici	Importanza delle fasi del ciclo cellulare in rapporto all'efficacia delle radiazioni nel provocare la morte delle cellule. Radiosensibilità e Radioresistenza dei tessuti (fattori genetici e l'equilibrio ormonale possono svolgere un ruolo importante nel modificare la radiosensibilità).
Fattori chimici	Gli agenti chimici che influenzano l'effetto delle radiazioni possono essere: Sensibilizzanti. Agenti che aumentano l'effetto di una determinata dose di radiazioni, l'ossigeno (O_2) è il più importante. Protettori. Fattori che riducono l'effetto di una determinata dose di radiazioni (sostanze contenenti zolfo).

Tab. 7.6 - Fattori che influenzano l'RBE

In presenza di O_2 tutti i sistemi biologici sono più sensibili a raggi X e γ , fenomeno noto come **effetto ossigeno**. Esso può essere riassunto nel seguente modo:

- L'ossigeno modifica l'entità quantitativa del danno da radiazioni ma non l'altera qualitativamente.
- La presenza di O_2 riduce la dose di radiazioni richiesta per produrre un determinato effetto radiobiologico.

In presenza dell'ossigeno i sistemi biologici subiscono un aumento della radiosensibilità di un fattore 2 – 3. La sensibilizzazione da O_2 potrebbe avvenire attraverso un processo di "Fissazione": Combinazione dell'ossigeno con radicali liberi formati nella molecola bersaglio in modo da formare radicali perossido. La fissazione del danno avviene in $10^{-2} - 10^{-3}$ μs dall'irradiazione. L'aumento dell'effetto sensibilizzante è bifasico: C'è una componente rapida (danno dell' O_2 alle membrane cellulari esterne) ed una componente più lenta (danno in corrispondenza di sedi intramolecolari, DNA). In fig. 7.21 sono raffigurate le curve di sopravvivenza in presenza e in assenza di O_2 .

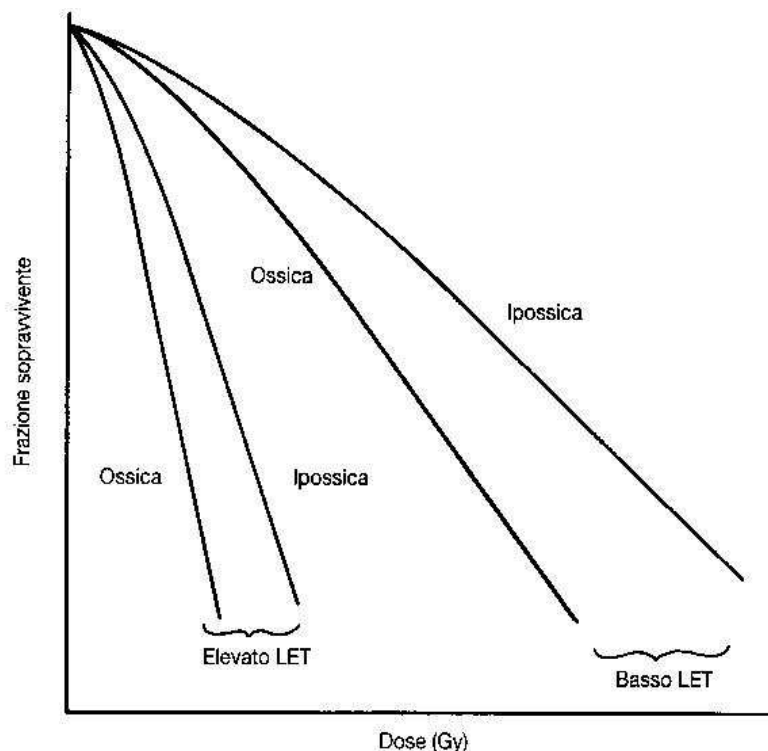


Fig. 7.21 - Curve di sopravvivenza (dose unica) ottenute in presenza e in assenza di O_2 a basso LET e a LET elevato.

I **radioprotettori chimici** riducono di 1,5 – 2 volte l'efficacia della successiva irradiazione. Per essere efficaci devono essere:

- presenti al momento dell'irradiazione,
- molto vicini alla sede critica del danno da radiazioni,
- contenere atomi di zolfo.

Sono agenti protettori gli aminotioili ed i loro disolfidi, e comprendono cisteina, cistamina, mercaptometilguanidina, glutathione (GSH).

Per studiare il meccanismo di danno sugli esseri viventi è necessario partire dalle modificazioni chimiche indotte dalle radiazioni, risalendo poi ai danni sulle macromolecole cellulari e quindi, attraverso la morte o la mutazione delle cellule interessate, arrivare agli effetti sull'uomo. Studi effettuati hanno dimostrato che, anche se tutte le strutture cellulari, citoplasma, membrana, etc., sono sensibili alle radiazioni ionizzanti, il bersaglio d'elezione ossia quello responsabile dei principali danni, è la catena del DNA.

I processi fisici dell'interazione delle radiazioni ionizzanti con la materia si verificano nella materia vivente come in quella non vivente e in tempi che variano da 10^{-24} s a 10^{-14} s come riportato nella tabella 7.7.

Mentre sull'assorbimento fisico dell'energia e sugli effetti biologici di tale assorbimento si sanno molte cose, poco noti sono gli eventi chimici e biomolecolari e le relazioni fra gli stadi dal 2 al 6. Molto importante è lo stadio 3 (danno chimico) nel quale il principale processo è quello di formazione dei radicali liberi.

Per analizzare gli effetti della radiazione sulla materia è essenziale la conoscenza della struttura delle tracce delle varie particelle di cui è composta la radiazione ionizzante. La distribuzione spaziale delle varie specie eccitate dalla interazione con una radiazione

influisce sulla loro probabilità di reazione, che alla fine governa i cambiamenti finali nella struttura microscopica e macroscopica dei materiali. La figura 7.22 illustra alcuni esempi di tracce. A seguito dell'interazione con la materia biologica di fotoni, neutroni e ioni veloci si originano le tracce la cui struttura è determinata dal trasporto di ioni, elettroni e altre specie secondarie costituite da molecole eccitate e frammenti molecolari (radicali liberi) che hanno vite medie maggiori di 10^{-9} s [371, 372, 373]. Queste nuove specie rimangono dopo che si è verificata una eccitazione e costituiscono i punti di partenza dei successivi processi fisici, chimici e biologici. Esse marcano la fine dello stadio fisico e l'inizio dello stadio chimico (fig. 7.23)

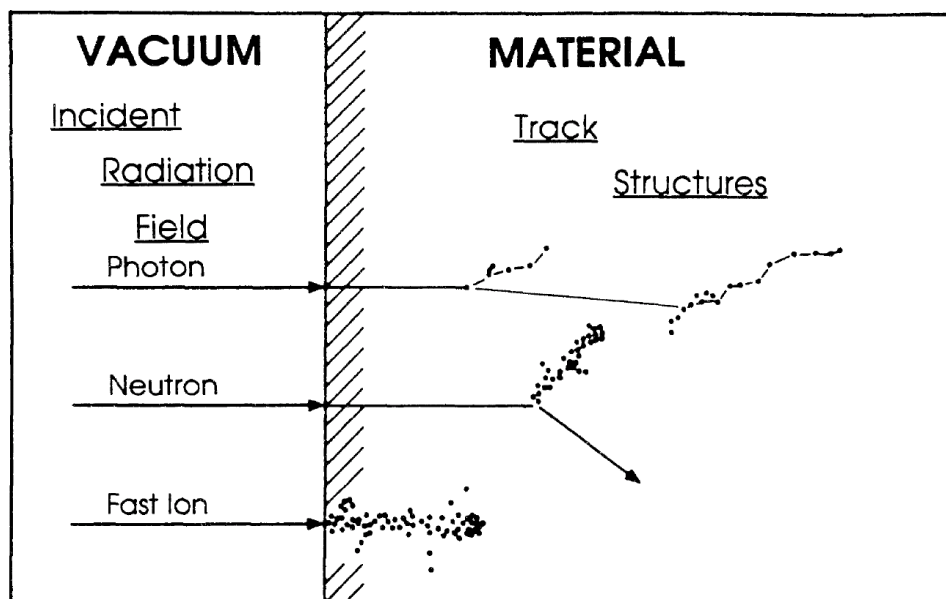


Fig. 7.22 – Le radiazioni incidenti sono caratterizzate da massa, carica e velocità. La struttura stocastica della traccia risultante dall'interazione di queste particelle con la materia è descritta dalla matrice di traccia $T(S,x,t)$, dove S è il tipo delle nuove specie chimiche nel punto x al tempo t [370]

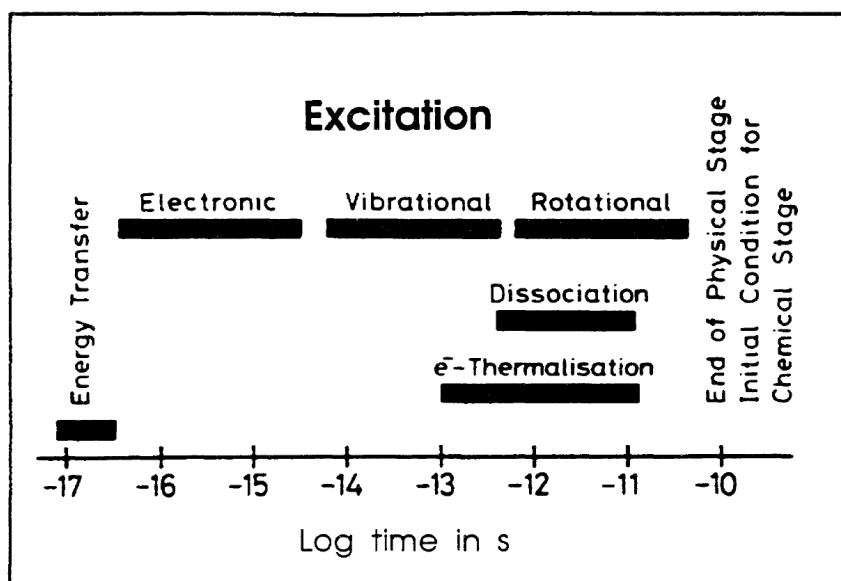


Fig. 7.23 - Scala dei tempi dei processi che si verificano durante lo stadio fisico di trasferimento dell'energia dalla radiazione ionizzante alle molecole. [370]

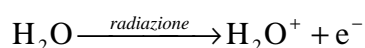
Durante questo ultimo stadio ha luogo la diffusione e la reazione delle specie primarie con altre specie radiogene o con le molecole irraggiate determinando una alterazione del tipo di struttura della traccia fisica.

Evento		Limiti temporali
1)	Interazioni iniziali Radiazioni indirettamente ionizzanti Radiazioni direttamente ionizzanti	10^{-24} - 10^{-14} s 10^{-16} a 10^{-14} s
2)	Stadio fisico-chimico Deposito di energia (ionizzazione strutture)	10^{-12} a 10^{-8} s
3)	Danno chimico Radicali liberi, molecole eccitate e reazioni intermolecolari	10^{-7} s - ore
4)	Danno biomolecolare Proteine, acidi nucleici, membrane	ms – ore
5)	Effetti biologici precoci Morte cellulare, morte animale	ore – settimane
6)	Effetti biologici tardivi Induzione di neoplasie, effetti genetici	anni - secoli

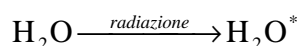
Tab. 7.7 - Processi fisici dell'interazione delle radiazioni ionizzanti con la materia

I radicali liberi sono atomi o molecole elettricamente neutri aventi un elettrone spaiato nell'orbita esterna. Si forma un radicale libero per effetto delle radiazioni quando un atomo rimane con uno dei suoi elettroni orbitali esterni spaiato rispetto allo spin. Gli RL sono molto reattivi in quanto hanno una elevata tendenza ad accoppiare l'elettrone con uno simile presente in un altro radicale, oppure ad eliminare l'elettrone spaiato attraverso una reazione di trasferimento di elettroni. Essi possono essere sia accettori di elettroni (ossia ossidanti) che donatori di elettroni (ossia riducenti).

La radiazione produce eccitazioni e ionizzazioni a caso, per cui nel sistema biologico complesso è più probabile che siano ionizzate di più le molecole presenti in maggior quantità. Poiché il 70-90 % di una cellula è costituito da acqua, la maggior parte dell'energia sarà assorbita dall'acqua. Il passaggio di radiazioni ionizzanti nel tessuto produce molecole ionizzate o eccitate: poiché un organismo vivente è composto per lo più di acqua (70-85%), i processi più probabili sono quelli di *radiolisi*:



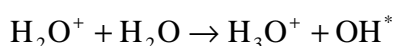
ed *eccitazione*:



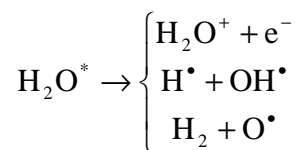
delle molecole d'acqua. Questi processi avvengono in regioni molto vicine alla traccia in un tempo $< 10^{-15}$ s dal passaggio della radiazione.

Le tre specie: H_2O^+ , H_2O^* ed e^- iniziano a diffondere nel mezzo e possono dare origine ai seguenti fenomeni:

- in circa 10^{-14} s una molecola di acqua ionizzata interagisce con una molecola vicina



- la molecola d'acqua eccitata si libera dell'energia in eccesso allontanando un elettrone oppure dissociandosi in un tempo caratterizzato dai periodi vibrazionali (circa 10^{-14} s) della molecola



- gli elettroni generati dalla ionizzazione o dalla dissociazione dell'acqua dissipano la loro energia cinetica in collisioni e quando sono sufficientemente rallentati vengono catturati dalle molecole di H_2O (in circa 10^{-11} s), le quali, data la loro polarità, tendono a disporsi con gli atomi di idrogeno, più positivamente carichi, verso l'elettrone, e gli atomi di ossigeno lontano da esso (vedi fig. 7.24). In questa configurazione l'elettrone, al centro di quattro molecole d'acqua, prende il nome di elettrone acquoso e_{aq}^- e costituisce una specie molto reattiva. Una sua particolare reazione è:

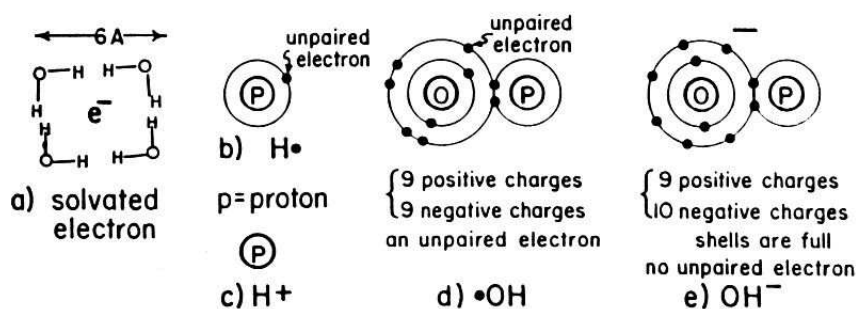
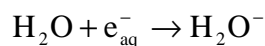
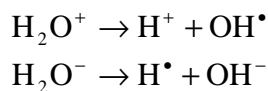


Fig. 7.24 - Specie reattive prodotte nella radiolisi dell'acqua. a) elettrone acquoso o solvatato , b) radicale idrogeno , c) ione idrogeno , d) radicale idrossile , e) ione idrossile .

Le due molecole H_2O^+ ed H_2O^- create nelle due precedenti reazioni sono instabili e si dissociano dando uno ione e un radicale libero:



Dopo circa 10^{-11} s dal passaggio della particella carica rimangono quattro specie chimicamente attive: H_3O^+ , OH^\bullet , H^\bullet e e_{aq}^- ; H_2 non reagisce ulteriormente ed O forma perossido di idrogeno stabile.

OH^\bullet (radicale ossidrilico), H^\bullet (radicale idrogeno) e e_{aq}^- (elettrone acquoso) sono **radicali liberi**, atomi o molecole elettricamente neutri, aventi l'orbita più esterna non completa. Tali radicali sono altamente reattivi perché tendono ad accoppiare l'elettrone spaiato con un altro simile di un altro radicale, oppure ad eliminare l'elettrone con una reazione di trasferimento.

I reagenti diffondono nell'acqua in modo termico per una distanza media λ

$$\lambda = \sqrt{6\tau D}$$

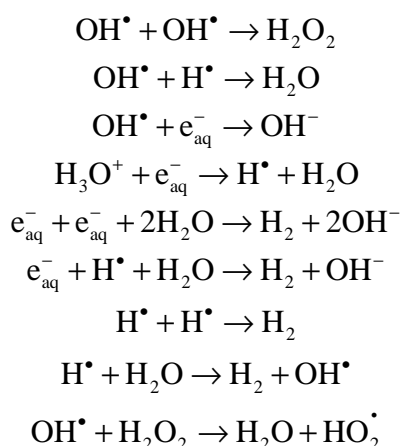
in un tempo τ , dove le costanti di diffusione in acqua D per i vari reagenti sono mostrati in tabella 7.8.

Specie	D ($10^{-5}\text{cm}^2/\text{s}$)	R (\AA)
OH^\bullet	2	2.4
e_{aq}^-	5	2.1
H_3O^+	8	0.3
H^\bullet	8	0.42

Tab. 7.8 – Costanti di diffusione e raggi di interazione per le diverse specie chimiche

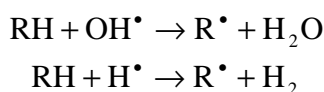
(Si noti che il diametro di una molecola di acqua è 2.9 \AA)

Le principali reazioni chimiche a cui i radicali vanno incontro sono:



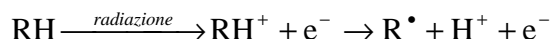
Nell'ultima delle reazioni elencate viene prodotto a seguito di reazione con perossido di idrogeno (che a sua volta si era formato dalla reazione tra due radicali ossidrile) un ulteriore tipo di radicale libero, il radicale idroperossido.

Tutti questi radicali possono interagire (in circa 10^{-11} s) con molecole organiche RH (dove H indica un atomo di idrogeno ed R gli altri componenti della molecola) formando radicali secondari:



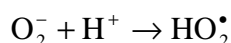
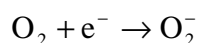
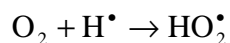
I radicali primari e secondari possono interagire con molecole biologicamente significative provocando danni biologici indiretti.

Vi è inoltre, anche se meno frequente, un'azione diretta della radiazione:

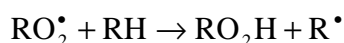
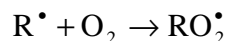


Dal punto di vista del danno biologico è indifferente se l'azione sulla molecola è diretta o indiretta.

I radicali liberi possono interagire anche con molecole di ossigeno, dando origine ad altri radicali dannosi; in presenza di ossigeno pertanto aumentano gli effetti biologici provocati dal passaggio di radiazioni (**effetto ossigeno**):



L'ossigeno può anche reagire con i radicali liberi delle molecole organiche RH, dando origine ad una reazione a catena:



La tabella 7.9 riassume le reazioni principali che si possono presentare.

Una molecola d'acqua ionizzata dà luogo ad un elettrone libero e ad una molecola d'acqua con carica positiva (radiolisi):	$H_2O \rightarrow H_2O^+ + e^-$
Successivamente l'elettrone si unisce ad una molecola d'acqua trasformandola in una molecola negativa:	$H_2O + e^- \rightarrow H_2O^-$
Sia la molecola H_2O^- che la molecola H_2O^+ non sono stabili e si dissociano dando luogo ad uno ione e ad un radicale libero:	$H_2O^+ \rightarrow H^+ + OH^\bullet$ $H_2O^- \rightarrow H^\bullet + OH^-$
I radicali liberi possono reagire tra loro nei seguenti tre modi:	$H^\bullet + H^\bullet \rightarrow H_2$ $OH^\bullet + OH^\bullet \rightarrow H_2O_2$ (perossido d'idrogeno) $H^\bullet + OH^\bullet \rightarrow H_2O$
Oppure reagire con altre molecole d'acqua:	$H_2O + H^\bullet \rightarrow H_2 + OH^\bullet$
O con prodotti della stessa reazione:	$H_2O_2 + OH^\bullet \rightarrow H_2O + HO_2^\bullet$ (radicale idroperossido)
Una molecola organica (RH) può essere trasformata in radicale:	$RH + OH^\bullet \rightarrow R^\bullet + H_2O$ $RH + H^\bullet \rightarrow R^\bullet + H_2$

Tab. 7.9 - Tabella riassuntiva dei principali meccanismi di danno chimico

I radicali liberi possono interagire, a loro volta, con la molecola del DNA provocando importanti danni; questo tipo di azione prende il nome di azione indiretta in quanto la radiazione ionizzante non agisce direttamente ma provoca danni attraverso la mediazione dei radicali liberi. E' anche possibile che la ionizzazione avvenga direttamente sul DNA ed in questo caso si parla di azione diretta (vedi fig. 7.25).

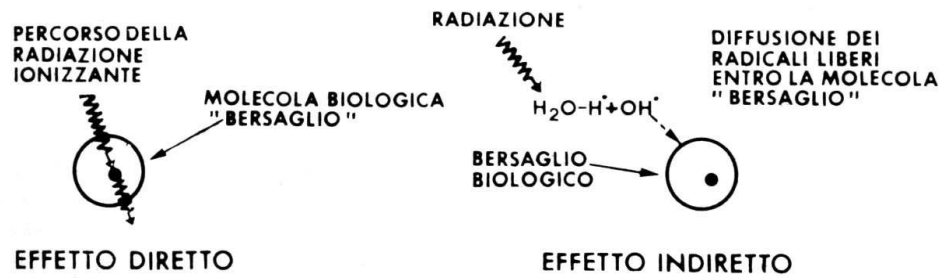


Fig. 7.25 - Effetto diretto ed effetto indiretto della radiazione sul DNA

7.11. Danni al DNA

I principali **tipi di danno** al DNA sono (vedi fig. 7.26):

- rottura di una singola catena,
- rottura di una doppia catena,
- distruzione di basi,
- creazione di ponti di collegamento spuri.

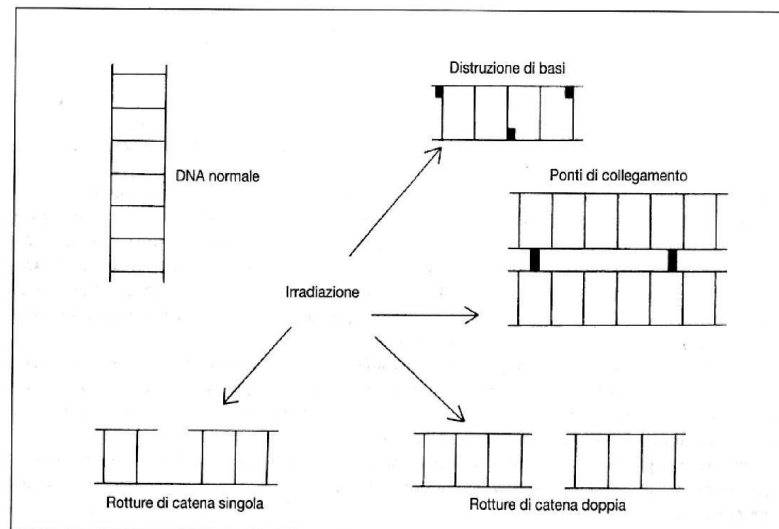


Fig. 7.26 - Principali tipi di danno al DNA

Si ha una rottura di una singola catena quando ad un danno in una delle due catene corrisponde la catena complementare intatta nella parte opposta. E' stata dimostrata la correlazione lineare tra le rotture di una singola catena e la dose di radiazioni nell'intervallo 0.2 - 60000 Gy; questo significa che non esiste una dose soglia all'effetto delle radiazioni ionizzanti ma, per quanto piccola, **qualsiasi dose può dare un danno**. Per la proprietà di complementarietà **questo tipo di danno può esser riparato senza ulteriori conseguenze**. Il meccanismo di riparazione è piuttosto semplice: viene asportato il tratto di catena contenente la rottura e viene ricostruito impiegando la catena integra come riferimento ed infine ricollegato con un enzima denominato ligasi.

Si ha rottura di doppia catena quando 2 rotture su singole catene adiacenti provocano il distacco di una parte del DNA. Una doppia rottura si può avere per un singolo evento ionizzante, che interessa 2 catene contemporaneamente o per la concomitanza di 2 diversi eventi che, casualmente, interessano due punti prossimi di due catene della stessa macromolecola. Il primo caso si ha soprattutto con radiazioni ad alto LET; infatti l'elevata densità di rilascio della dose rende estremamente probabile un evento a doppia rottura. Il

secondo caso si ha quando una radiazione produce la seconda rottura prima che la prima sia stata riparata. Questo avviene con maggior probabilità in presenza di alte dosi ad alta intensità.

Si assume che possa avvenire una rottura singola (SSB) se un deposito locale di energia supera la soglia di ionizzazione dell'acqua liquida (cioè 10,79 eV) [342]. Anche Nikjoo ed altri riportano che la soglia del deposito di energia nel DNA perché si possa verificare la SSB è di circa 20 eV [343]. Con 50 eV di energia depositata nel DNA è possibile che si formino rotture doppie (DSB) [343]. Per avere la probabilità che le DSB si formino nel 100% dei casi occorre che l'energia depositata nel DNA sia di almeno 500 eV [343].

Si segnala inoltre che Boudaiffa ed altri hanno dimostrato che le SSB e le DSB possono essere indotte nel DNA da elettroni con energie molto basse (anche dell'ordine di 5 eV) per mezzo del processo denominato "*electron attachment*" [344]: sotto i 15 eV gli elettroni infatti possono "attaccarsi" alle molecole e formare una "risonanza" (formazione del *transient molecular anione*) con successiva dissociazione dell'elettrone che può determinare una rottura singola (SSB). L'induzione di DSB ha luogo in questo caso quando i prodotti della frammentazione reagiscono con il legame opposto.

Si è cercato di individuare sperimentalmente la relazione fra dosi e numero di rotture doppie; la relazione più accettata è quella lineare quadratica. **Una rottura a doppia catena sembra che non possa essere riparata**, esistono però dei meccanismi che permettono di mantenere la stessa lunghezza della catena, ma non il codice genetico originario eccetto che il frammento distaccato si ricombini spontaneamente.

Il processo di induzione di danno biologico delle radiazioni ionizzanti è intrinsecamente casuale. Infatti, un singolo evento ionizzante può interagire in modi diversi ed il tipo d'interazione non è prevedibile. Anche il meccanismo di riparazione può essere più o meno efficace in funzione di vari parametri, tutti indeterminabili. In generale, quindi, si dovrà associare ad ogni dose di radiazioni non un danno ma una **probabilità di danno** e quindi si tratterà di **effetti di tipo stocastico** (casuale). Se però la **dose** ricevuta da un organismo vivente è molto **elevata** allora è possibile individuare una **correlazione deterministica** tra dosi somministrate e danno atteso.

Per **danni deterministici** s'intendono quelli in cui la frequenza e la gravità variano con la dose e per i quali è individuabile una dose-soglia. In particolare, i danni deterministici hanno in comune le seguenti caratteristiche (fig. 7.27):

- compaiono soltanto al superamento di una dose-soglia caratteristica di ogni effetto;
- il superamento della dose-soglia comporta l'insorgenza dell'effetto in tutti gli irradiati, sia pure nell'ambito della variabilità individuale; il valore della dose-soglia è anche in funzione della distribuzione temporale della dose (in caso di esposizioni protratte la soglia si eleva secondo un "fattore di protrazione");
- il periodo di latenza è solitamente breve (qualche giorno o qualche settimana); in alcuni casi l'insorgenza è tardiva (qualche mese, alcuni anni);
- la gravità delle manifestazioni cliniche aumenta con l'aumentare della dose.

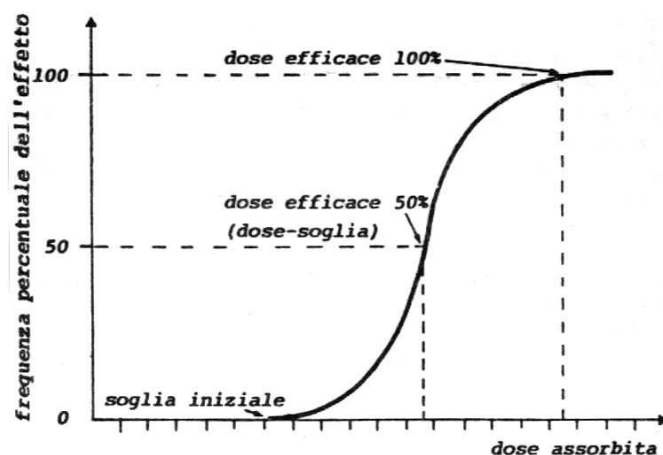


Fig. 7.27 - Relazione tra dose e danno deterministico

Nel caso di dosi elevate il principale danno cellulare è la morte della cellula. Per morte cellulare si possono intendere due distinte cose: la morte vera e propria, che avviene per dosi elevatissime di radiazioni (decine di Gy) e che deriva dalla distruzione delle sue strutture, oppure l'inibizione della sua capacità riproduttiva. In questo secondo caso, quindi, viene considerata morta anche una cellula che non riesce a dividersi un numero sufficiente di volte, dando luogo ad una progenie sterile. Il concetto di morte riproduttiva non può essere quindi applicato a cellule perenni o che si riproducono raramente. Nonostante le limitazioni di questo approccio al problema, la definizione di morte proliferativa è stata mantenuta anche per la sua applicabilità ai trattamenti radioterapici. In questa particolare applicazione delle radiazioni ionizzanti **l'inibizione proliferativa di un tumore equivale alla guarigione**. Il metodo di studio degli effetti deterministici sulle cellule è fornito dall'analisi delle curve di sopravvivenza, curve che mettono in relazione la dose somministrata ad una popolazione cellulare in vitro al numero di cellule sopravvissute. A causa delle incertezze statistiche nella sperimentazione, non è ancora stata stabilita in modo univoco la dipendenza della mortalità delle cellule di mammifero dalle dosi ricevute.

Per quanto visto, oltre che dal tipo di cellula le curve di sopravvivenza dipendono dal tipo di radiazioni, a basso od alto LET (fig. 7.28) , e dall'intensità di dose; esistono vari modelli applicabili ai punti sperimentali nelle varie modalità di irradiazione.

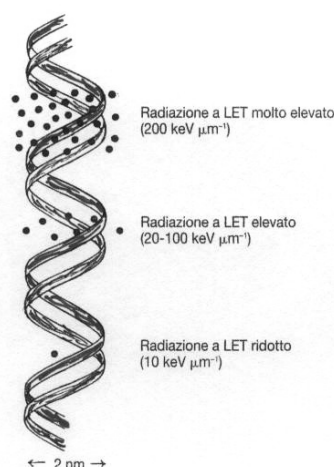


Fig. 7.28 - Esempi di danno al DNA da parte di radiazioni a differente LET

Per radiazioni ad alto LET la curva di sopravvivenza può essere descritta con una esponenziale:

$$S = e^{-D/D_0}$$

dove S è la frazione di cellule sopravvissute alla dose D e D_0 è la dose corrispondente al 37% di sopravvivenza o reciproco della pendenza; infatti se $D = D_0$ allora $S = 1/e$.

Le radiazioni ad alto LET provocano, per ogni evento ionizzante a bersaglio, un danno non riparabile (doppia rottura del DNA) e quindi il rapporto fra la dose e la percentuale di danno è costante.

Nel caso invece di **radiazioni a basso LET** è possibile che il danno singolo sia riparato e quindi, per basse dosi, si avranno soprattutto danni riparabili equidistribuiti sulla popolazione cellulare con una parte quasi piatta nella curva di sopravvivenza corrispondente ad un'alta percentuale di cellule sopravvissute. Aumentando la dose quasi tutte le cellule avranno subito un evento ionizzante e quindi le ionizzazioni successive provocheranno danni non riparabili e quindi la curva di sopravvivenza riprenderà un andamento esponenziale inverso.

Matematicamente il modello si può così descrivere:

$$S = 1 - \left(e^{-D/D_0} \right)^N$$

Dove N è il numero di estrapolazione a dose zero e D_0 è il reciproco della pendenza della porzione esponenziale della curva.

La regione iniziale tra 0 e 5 Gy può essere descritta con l'equazione:

$$S(D) = \alpha D + \beta D^2$$

con α e β opportuni parametri. Questa formula è nota come relazione lineare-quadratica (LQ model).

Capitolo 8 - Analisi e definizione dei codici di calcolo (MCNP - PENELOPE)

8.1 Generalità

Come già fatto nel caso della BNCT, gran parte del nostro lavoro si basa sulla simulazione mediante codici di calcolo che, data l'irriducibile geometria tridimensionale del modello, non possono che essere Monte Carlo. Oltre le questioni geometriche un'altra questione molto importante è quella del limite inferiore di energia per la quale il programma può lavorare. Tale argomento è di capitale importanza. Poiché gli elettroni Auger hanno energie molto basse e poiché, nei codici Montecarlo correntemente usati, il limite inferiore per gli elettroni si pone generalmente intorno al keV, è stato necessario trovare un altro programma.

I codici Montecarlo possono essere così classificati:

- (1) codici che forniscono informazioni a livello macroscopico (per esempio EGS5 [216, 217], FLUKA [218], GEANT4 [219], MCNP5 [208], PENELOPE [212])
- (2) codici che descrivono le singole tracce, interazione per interazione, a livello molecolare nel DNA e nelle cellule ("track codes", utilizzando la metodologia indicata come "single scattering") fino ad energie dell'ordine degli eV.

I codici di cui al punto 2 sembravano ad un primo esame essere quelli più adatti, pertanto su di essi è stata eseguita una approfondita ricerca bibliografica. I risultati sono riportati nella tabella 8.1. In appendice 3 è riportata un'analisi dei principali modelli utilizzati in questi codici.

Code	Bibliografia	Mezzo considerato
ATRACK	[220]	Tutti
ETRACK	[221]	H ₂ O (v)
KURBUC	[222]	H ₂ O (v)
CHEMKURBUC	[223]	H ₂ O (l)
MOCA8	[224]	H ₂ O (v,l)
PARTRAC	[225]	Tessuti biologici
CPA100	[226]	H ₂ O (l)
DELTA	[227]	H ₂ O (v,l)
TRACEL	[228]	H ₂ O (v,l)

Tab. 8.1 – Codici di traccia Monte Carlo per gli elettroni proposti per l'utilizzazione in radiobiologia

Questi codici si propongono di seguire il processo di rallentamento degli elettroni fino all'energia di 10 eV e meno per consentire all'utilizzatore di conoscere le esatte coordinate spaziali ad ogni interazione nonché l'energia depositata in tale posizione. Simulando un numero di tracce di elettroni statisticamente significativo (1000-100000) attraverso il volume bersaglio potrebbero essere stimate la media e la distribuzione statistica della deposizione di energia nel volume stesso.

Per approfondire la conoscenza e per poter disporre di quello che si riteneva il migliore, sono stati presi contatti con i principali ricercatori che lavorano su questi codici. Tutti però hanno detto di non essere in grado di distribuire tali programmi ad altre persone in quanto i programmi sono ancora in uno stato iniziale ed essi non ritengono di poterli considerare di applicazione corrente.

A questo punto è stata riesaminata la situazione, analizzando anche alcune pubblicazioni più recenti [295, 296], e rivisitando il codice PENELOPE [212], precedentemente acquisito. Si è concluso che, modificando opportunamente alcune subroutines di tale codice è possibile seguire efficacemente il percorso dell'elettrone fino alle basse energie, se pur non con il dettaglio teoricamente possibile con i track codes che, peraltro, non sono attualmente disponibili.

I risultati ottenuti hanno dimostrato la correttezza di tale scelta. Infatti è stato pubblicato che il codice ha dimostrato di poter fornire risultati in ottimo accordo con quelli dei track codes [295]. Infatti PENELOPE consente di seguire gli elettroni fino a 50 eV.

Il codice PENELOPE è stato, pertanto, utilizzato per le analisi di micro e nanodosimetria (che, nel caso degli elettroni, possono essere affrontate con le stesse tecniche della microdosimetria). In particolare si è trovato che gli elettroni con energie da 1 keV in giù sono caratterizzati da ranges inferiori a 500 nm e rilasciano la loro energia quasi esclusivamente alla molecola di DNA alla quale siano eventualmente legati. Pertanto il PENELOPE, seguendo gli elettroni fino a 50 eV, rappresenta senz'altro una buona approssimazione, anche se il codice è ancora in una fase evolutiva (è appena stato rilasciato PENELOPE 2006 ed è previsto per quest'anno il rilascio di PENELOPE 2008).

8.2. Il codice MCNP

Per la simulazione dei neutroni e dei fotoni gamma, necessaria in particolare per valutare le dosi al tessuto sano, è stato utilizzato il codice Monte Carlo MCNP, ormai diventato un punto di riferimento nella comunità scientifica, sia nella versione MCNP5 [208], sia nella versione MCNPX 2.5.0 [207].

MCNP (**M**onte**C**arlo **N**-**P**article Transport Code) risale agli anni '40 ed è stato sviluppato dal Los Alamos National Laboratory (LANL) statunitense. E' scritto in FORTRAN77 ed è in grado di simulare il trasporto di neutroni, fotoni gamma ed elettroni utilizzando il metodo Monte Carlo. Può quindi essere utilizzato per problemi di dosimetria e fisica medica, di schermatura e di criticità. Insieme al codice MCNP vengono distribuiti il programma MCNPX che estende le capacità di simulazione al trasporto di un notevole numero di particelle elementari e ioni (protoni, deutoni, mesoni, ecc...), il programma VISED [209] (un tool di visualizzazione della geometria molto utile per la verifica dei dati geometrici inseriti) e le relative librerie di sezioni d'urto messe a punto e mantenute presso il gruppo X5 di Los Alamos, elaborate direttamente dai dati ENDF/B [210] tramite il codice NJOY [211] e preparate in un apposito formato denominato ACE (**A** **C**ompact **E**ndf).

Tra i numerosi vantaggi del codice sono da sottolineare soprattutto una dettagliata descrizione di qualsiasi geometria tridimensionale (consentendo di specificare qualsiasi superficie del primo e secondo ordine ed alcune superfici del quarto ordine) e l'utilizzo di librerie di sezioni d'urto continue in funzione dell'energia (possono eventualmente essere utilizzate anche librerie multigruppo).

Il programma per la sua concezione si è imposto alla comunità scientifica ed il suo impiego si è esteso su scala mondiale.

Vanno forniti come input al codice la geometria, la composizione dei materiali presenti e le relative librerie di sezioni d'urto. E' possibile inoltre utilizzare numerose tecniche di controllo della varianza.

Il codice fornisce in uscita una descrizione dei dati di input utilizzati, i dati fisici del problema, la popolazione di particelle ed il numero di collisioni nelle varie celle ed i risultati corredati delle relative statistiche.

Si analizzano ora le principali caratteristiche di MCNP. Esso è un codice completo, in cui tutte le opzioni vengono gestite da input senza che l'utilizzatore debba costruire apposite subroutines per le proprie esigenze. La variabile energia non è suddivisa in gruppi, fini o larghi che siano. L'uso di dati "*continuous energy*" evita di introdurre approssimazioni nei calcoli, pur richiedendo un notevole spazio di memoria per l'immagazzinamento dei dati.

Il codice è "*user friendly*", ovvero in esso è prevista una serie di parametri di default, nell'eventualità di assenza di diversa specificazione.

Una caratteristica fondamentale del Monte Carlo è la sua capacità di trattare geometrie complicate. Ciò deriva dal fatto che, indipendentemente dalla complicazione della geometria dell'intero sistema, solo la geometria in prossimità della particella deve essere considerata per identificare il suo "*random walk*". La geometria viene descritta combinando varie superfici di contorno, a ognuna delle quali è associato un verso per poter indicare in quale delle due parti, in cui le superfici dividono lo spazio, è presente l'oggetto in questione. In particolare la geometria del MCNP si basa su celle, che costituiscono l'unità base. Esse sono costituite da superfici di primo, secondo e quarto grado (piano, sfera, cilindro, cono, ellissoide, iperboloide parabolico, toro ellittico o circolare). Si usa la convenzione che se in un punto vale $f(x,y,z) < 0$, dove $f(x,y,z)$ rappresenta l'espressione matematica della superficie, lo spazio va considerato, a partire dal punto, in senso negativo rispetto alla superficie. Il verso diviene positivo se $f(x,y,z) > 0$. Le celle possono essere espresse tramite l'applicazione degli operatori dell'algebra booleana (intersezione, unione, complemento, indicati con: "blank", ":", "#") a tali elementi semplici. Nella definizione della geometria bisogna non solo semplificare il più possibile l'input, ma anche costruire le regioni con delle celle che nell'insieme non richiedano un eccessivo tempo di calcolo. Le celle dividono il sistema nei diversi materiali di cui è costituito, ma anche in regioni di diversa importanza, ai fini della riduzione della varianza. Così può succedere che celle adiacenti possano contenere lo stesso materiale ed avere importanza diversa, ma anche che celle adiacenti contenenti materiale differente abbiano la stessa importanza.

Per quanto riguarda le sezioni d'urto, con il codice MCNP vengono installati i files contenenti i dati di tutti gli isotopi possibili. Tali dati sono distinti dal programma principale in modo da permettere di aggiornarli senza toccare il file sorgente. In input perciò basterà inserire le composizioni mediante i numeri di identificazione degli isotopi e la loro densità relativa. Se si vuole inserire altre librerie bisogna riportarle nel formato ACE, specifico del codice.

Ogni tabella di dati nucleari disponibile viene indicizzata in un apposito file, XSDIR, nel quale sono elencati gli identificatori (ZAID) di tutti i nuclidi presenti nelle varie librerie. L'utilizzatore dovrà semplicemente specificare le composizioni dei vari materiali in ingresso al codice tramite tali ZAID (che sono costituiti dal numero atomico Z , dal numero di massa A e da un ulteriore codice che varia a seconda della libreria). Esistono anche tra

le librerie disponibili circa 2000 sezioni d'urto utili per l'attivazione o la dosimetria e che interessano più di 400 nuclei bersaglio in stato eccitato e fondamentale. Tali sezioni d'urto possono essere utilizzate per calcolare i tassi di reazioni, ma non come sezioni d'urto di trasporto.

Sono presenti tutti gli estimatori (*tallies*) di pratica utilità: tally di superficie per calcolare la corrente integrata e il flusso medio su una superficie, tally di volume per calcolare il flusso medio di una cella e l'energia depositata in una cella, tally puntuale per calcolare il flusso in un punto. L'estimatore di volume in MCNP (*tally* tipo F4) è un "*track-length estimator*", cioè calcola il flusso integrato tramite la valutazione delle tracce in una cella, le quali, essendo in numero superiore alle collisioni, danno una stima più accurata rispetto alla tecnica "real collision" usata in altri codici.

I risultati sono forniti in termini di particelle/cm² per particella sorgente. Al fine di convertire questa quantità in dose va inserita in input una riga del tipo Fm4 (*tally multiplier*) con i valori dei fattori di passaggio flusso-dose. Questo metodo è raccomandato per calcolare la dose equivalente dovuta ai neutroni, la dose equivalente ambientale e la dose efficace. In alternativa è possibile fornire quelli che vengono detti *heating numbers*. In questo caso il codice calcola la dose assorbita in modo approssimato utilizzando il concetto di KERMA. Si assume cioè che l'energia cinetica trasferita alle particelle cariche sia depositata localmente. Si tratta di una approssimazione che è valida a certe condizioni:

- vi sia la situazione di equilibrio CPE (charged particle equilibrium) almeno transitoriamente, cioè il range delle particelle primarie deve essere molto maggiore di quello delle particelle cariche secondarie;
- le perdite radiative nel mezzo siano trascurabili.

Spesso tuttavia le suddette condizioni non sono soddisfatte nelle seguenti situazioni:

- all'interfaccia tra due zone con diversa composizione o densità;
- vicino al margine di un fascio di particelle o in regioni molto vicine ad una sorgente di radiazione;
- quando lo spettro dei fotoni si modifica drasticamente nel penetrare attraverso un particolare mezzo;
- quando un fascio di fotoni di elevata energia incide su un bersaglio con elevato numero atomico Z (caso in cui le perdite radiative non sono più trascurabili).

Usando l'approssimazione del KERMA la dose può essere valutata usando la seguente espressione:

$$D = \frac{C}{N} \sum_{j=1}^N \sum_{i=1}^T \phi \sigma_T(E) H(E) \quad (8.1)$$

dove D è la dose valutata come kerma espressa in Gy/particella sorgente;
 C è un valore calcolato con la formula:

$$C = 1,602 \cdot 10^{10} \times 1 \cdot 10^{-24} \times \frac{N_A \eta}{M}$$

$1,602 \times 10^{10}$ è il fattore di passaggio da Mev/g a Gy;

1×10^{-24} è il fattore di passaggio da barn a cm²;

N_A è il numero di Avogadro = $6,022 \times 10^{23}$ mol⁻¹;

η è il numero di atomi per molecola;

M è la massa molare del materiale in grammi;
 Φ è lo *score* della fluenza espressa in particelle/cm²;
 N è il numero di particelle sorgenti;
 σ_T è la sezione d'urto atomica totale in funzione dell'energia, espressa in barn;
 H è lo heating number in funzione dell'energia, espresso in MeV per collisione.

La sommatoria nell'equazione (8.1) va fatta su tutte le tracce marcate nel volume (T) e su tutte le particelle sorgenti (N). Insieme con il codice MCNP viene fornito un database di *heating numbers*.

Quando si usa il metodo degli heating numbers la scheda fm4 viene ad avere una struttura del tipo:

fm4 I m -5 -6

dove " I " è una costante basata sia sul materiale, sia sul numero di particelle sorgenti di interesse nel particolare problema trattato utilizzata per la normalizzazione. Essa incorpora il valore di C prima descritto, nonché qualsiasi altro fattore di conversione necessario per calcolare la quantità desiderata. Il valore di m indica un numero di materiale che è stato descritto in input, quello nel quale si vuole calcolare la dose. Il valore -5 nell'esempio fornito indica che lo *score* deve essere moltiplicato per la sezione d'urto microscopica totale $\sigma_T(E)$ mentre il valore -6 indica che ogni *score* deve essere moltiplicato per l'*heating number* $H(E)$ corrispondente.

Dopo che i vari estimatori selezionati hanno effettuato il calcolo, MCNP fornisce l'output con i "tallies" ad ognuno dei quali è associato R , ovvero l'errore relativo stimato, che rappresenta l'errore relativo statistico stimato al livello di 1σ . Il teorema del limite centrale assicura che, per $N \rightarrow \infty$, la probabilità che il risultato vero rientri in $\bar{x} \pm R$ è del 68%, mentre diventa del 98% se l'intervallo di confidenza si allarga a $\bar{x} \pm 2R$. È importante notare che il concetto di confidenza non riguarda l'**accuratezza** del risultato rispetto al valore reale, bensì la **precisione** del calcolo Monte Carlo, che interessa la fluttuazione statistica dei risultati di un calcolo. Per poter stimare tale accuratezza bisogna riferirsi alle incertezze dei dati fisici, del modello, delle tecniche di campionamento e delle approssimazioni usate nel calcolo. Esiste una correlazione tra R e la qualità del calcolo che si può riassumere nella tabella 8.2.

Range di R	Qualità del calcolo
0.5 - 1.0	non significativo
0.2 - 0.5	il risultato può essere 5 volte superiore o inferiore al risultato reale
0.1 - 0.2	discutibile
< 0.10	generalmente affidabile
< 0.05	generalmente affidabile per rivelatori puntuali

Tab. 8.2 - correlazione tra R e la qualità del calcolo in MCNP

In MCNP si definisce FOM (figure of merit) la quantità:

$$\frac{1}{R^2 T},$$

dove T (min) \equiv tempo di calcolo. Più alta è la FOM, maggiore è l'efficienza dell'estimatore. Man mano che aumenta il numero di particelle analizzate la FOM deve mantenersi costante, poiché da una parte aumenta T , ma dall'altra, per avere la sovrapposizione dell'intervallo di confidenza con la risposta esatta, diminuisce l'errore relativo. E' quindi proprio la FOM che permette all'utente di sapere se il problema è stato ben posto e che ogni particella è stata seguita nella sua storia per evitare di trascurarne qualcuna che potrebbe inficiare negativamente il risultato finale.

La FOM, oltre ad essere usata come indicatore di affidabilità del "tally", ha anche almeno due altri importanti usi:

- si possono effettuare diversi test brevi (con T uguale e piccolo), in modo da variare i parametri delle tecniche di riduzione della varianza e da scegliere poi quelli che danno la FOM più alta, ovvero R più basso.
- Si può stabilire il tempo CPU richiesto per ottenere un valore desiderato di R , tramite la relazione:

$$T \sim 1/(R^2 * FOM).$$

Si può dire che la FOM tiene conto di tutti i fattori che possono influenzare l'efficienza di un calcolo Monte Carlo; infatti essi si possono classificare in tre categorie:

- 1) efficienza del conteggio delle storie;
- 2) dispersione dei conteggi significativi ("non zero");
- 3) tempo CPU per storia.

I primi due fattori sono infatti dipendenti da R , mentre l'ultimo è legato a T .

Un ulteriore mezzo di verifica utile per stabilire l'affidabilità degli intervalli di confidenza è il VOV ("variance of the variance"). Il VOV include il terzo e il quarto momento della funzione di densità di probabilità del punteggio delle storie (PDF) ed è molto più sensibile alle fluttuazioni degli alti punteggi rispetto a R , che include invece il primo e il secondo momento di PDF.

Si trova che VOV decresce, in funzione di N , come $1/N$; il criterio, secondo il quale l'intervallo di confidenza scelto è affidabile, si basa sul fatto che VOV deve scendere al di sotto di 0.1; però, a differenza di R , per ottenere questo obiettivo, è sufficiente un numero di storie 10 volte più basso. E' possibile inserire l'andamento di VOV nel file di uscita OUTP in funzione di N ed anche stampare VOV per ogni "intervallo di tally"; questa opzione però aumenta la quantità di memoria dedicata all'immagazzinamento dei tally di 2/5.

8.3. Il codice PENELOPE

Il codice di calcolo PENELOPE [212], esegue la simulazione Monte Carlo del trasporto accoppiato degli elettroni e dei fotoni in materiali di qualsiasi tipo, coprendo un vasto range energetico. Per quanto riguarda il trasporto degli elettroni (e dei positroni), le storie sono generate sulla base di un procedimento misto, che combina una simulazione dettagliata per quanto riguarda le principali interazioni (quelle nelle quali l'angolo di scattering o il deposito di energia sono al di sopra di un valore di soglia scelto dall'utente) ed una simulazione condensata degli eventi meno importanti. L'algoritmo è basato su un modello di scattering che combina l'utilizzo di database numerici e modelli analitici di sezioni d'urto e fornisce risultati estremamente precisi da poche centinaia di eV a circa 1 GeV, ma è in

grado di fornire risultati validi in buona approssimazione fino a 50 eV. Poiché si è trovato che gli elettroni con energie da 1 keV in giù rilasciano il 100% della loro energia quasi esclusivamente alla molecola di DNA alla quale sono legati, il range energetico del codice soddisfa le nostre necessità.

Il nome del codice è un acronimo (**PEN**etration and **E**nergy **LO**ss of **P**ositrons and **E**lectrons). La prima versione è stata rilasciata nel 1996, e simulava solamente gli elettroni. In un secondo tempo è stato aggiunto il trasporto dei fotoni (si basa su un metodo dettagliato) e ci sono state ulteriori aggiunte e miglioramenti fino alla versione più recente, attualmente indicata come PENELOPE-2006 [206]. Lo scattering degli elettroni è ora descritto per mezzo di un database numerico di sezioni d'urto differenziali, che è stato generato con il codice ELSEPA [237]

Il cuore del programma PENELOPE è costituito dall'omonimo pacchetto di subroutines che effettua la simulazione "analogica" dei fasci di elettroni e fotoni in un mezzo omogeneo infinito. Trattandosi di un semplice pacchetto di subroutines per poter funzionare è necessario disporre di un programma principale (MAIN) che procede a chiamare le varie subroutines a seconda delle necessità dell'utilizzatore. Ciononostante la struttura del programma chiamante è normalmente abbastanza semplice in quanto deve solo controllare l'evoluzione delle tracce simulate e tenere il conteggio delle quantità che l'utilizzatore vuole calcolare. PENELOPE è stato cioè concepito per eseguire la parte principale del lavoro di simulazione pur consentendo all'utilizzatore di scrivere il proprio programma di simulazione. Egli deve solo trovare un modo per descrivere la geometria con un metodo arbitrario a sua scelta, ed un modo per programmare il calcolo delle grandezze dosimetriche di suo interesse, e tutto questo anche senza avere una conoscenza approfondita degli aspetti teorici dello scattering e delle teorie del trasporto.

In figura 8.1 è riportata la struttura di massima che deve avere il programma principale predisposto dall'utilizzatore. La connessione tra PENELOPE ed il programma principale avviene tramite una COMMON area,

```
COMMON/TRACK/E,X,Y,Z,U,V,W,WGHT,KPAR,IBODY,MAT,ILB(5)
```

Nella quale le principali variabili hanno il seguente significato:

KPAR indica il tipo di particella (vale 1 per gli elettroni, 2 per i fotoni e 3 per i positroni);

E è l'energia in eV della particella che il codice sta seguendo in un determinato momento;

X, **Y** e **Z** sono le coordinate rettangolari (in cm) della particella nel sistema di riferimento del "laboratorio" che può essere fissato arbitrariamente;

U, **V** e **W** sono i coseni direttori della direzione di movimento della particella;

WGHT non ha un significato se si sta effettuando una simulazione "analogica", ma rappresenta il peso della particella se si utilizzano delle tecniche di riduzione della varianza;

IBODY serve per identificare "corpi" diversi all'interno di complicate strutture materiali;

MAT indica il materiale nel quale la particella si sta muovendo;

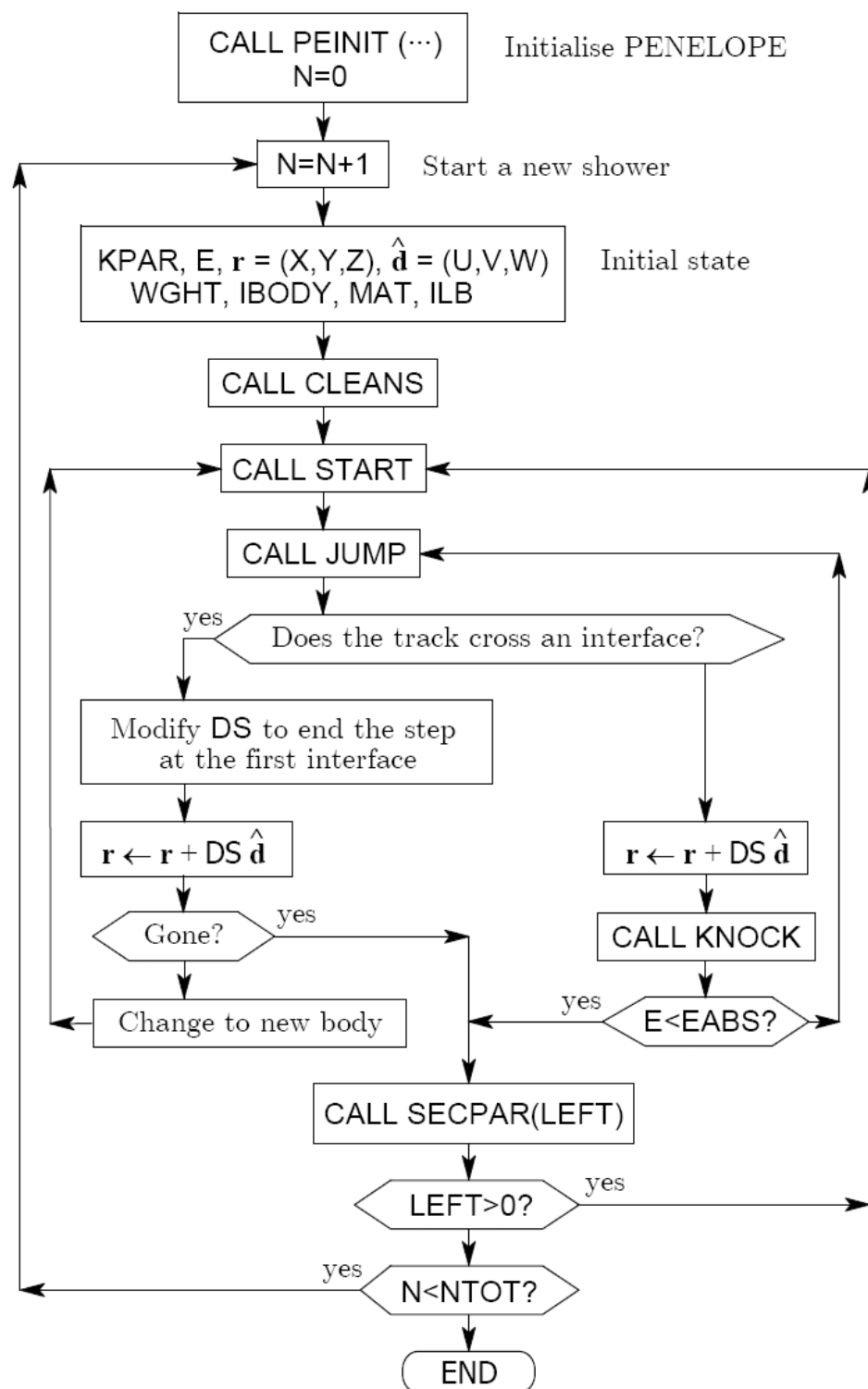


Fig. 8.1 - Diagramma di flusso del programma principale da scrivere per la simulazione di un fascio di elettroni o fotoni con PENELOPE

Si assume che una particella che si muove nel materiale M , venga assorbita quando la sua energia scenda al di sotto di un valore $EABS(KPAR, M)$ specificato dall'utente in eV. Nell'effettuare calcoli di dose a livello macroscopico questo valore deve essere determinato in modo che il range residuo delle particelle dotate di tale energia sia più piccolo delle dimensioni del volume di *tally* utilizzato per valutare la distribuzione di dose spaziale. In ogni caso poiché il database distribuito con il codice è limitato inferiormente da

50 eV di energia non può essere assegnato un valore inferiore a 50 eV. L'algoritmo di trasporto è controllato in ciascun materiale **M** dai seguenti parametri di simulazione:

- **C1(M)** – Deflessione angolare media tra due eventi importanti: $C_1 \approx 1 - \cos \theta$ (di solito è adeguato un valore di 0,05; non può superare 0,2)
- **C2(M)** – Frazione massima di energia perduta tra due eventi importanti consecutivi (di solito è adeguato un valore di 0,05; non può superare 0,2)
- **WCC(M)** - limite di energia che può essere persa in un evento importante di collisione anelastica (in eV)
- **WCR(M)** - limite di energia che può essere persa in un evento importante di emissione di bremsstrahlung (in eV)

Questi parametri determinano l'accuratezza e la velocità della simulazione. Per assicurare l'accuratezza **C1(M)** e **C2(M)** devono avere i valori più piccoli possibile (dell'ordine di 0,01 o meno). Con valori elevati di **C1(M)** e **C2(M)** la simulazione diventa più veloce a costo di una certa perdita nell'accuratezza del calcolo. Le energie di cutoff **WCC(M)** e **WCR(M)** influenzano principalmente la simulazione della distribuzione di energia. Il tempo della simulazione viene accelerato usando energie di cutoff grandi, ma se sono troppo grandi la distribuzione di energia risultante viene in qualche modo distorta.

Dopo la subroutine di inizializzazione PEINIT, che setta alcuni parametri generali (ad esempio definisce le unità logiche di ingresso ed uscita per il codice), le principali subroutines che devono essere chiamate dal programma principale sono:

- **CLEANS** – Inizializza lo *stack* nel quale vengono poste le particelle secondarie.
- **START** – Deve essere chiamata prima di iniziare una nuova traccia, primaria o secondaria.
- **JUMP** – determina e restituisce la lunghezza DS della traccia prima della successiva interazione.
- **KNOCK** – simula un evento di interazione, calcola la nuova direzione e l'energia residua della particella, e memorizza lo stato iniziale di eventuali particelle secondarie che sono state generate inserendole nello *stack*. Restituisce due parametri, DE che è l'energia depositata nel corso dell'evento (ed include l'energia delle particelle secondarie generate), e ICOL che rappresenta il tipo di evento che è stato simulato (vedi tabella 8.3)
- **SECPAR** – setta lo stato iniziale di una particella secondaria, rimuovendola dallo *stack*. Restituisce il parametro LEFT, che rappresenta il numero di particelle secondarie che rimangono nello *stack*.

ICOL	Elettroni (KPAR = 1)	Fotoni (KPAR = 2)	Positroni (KPAR = 3)
1	Evento "morbido" artificiale	Scattering coerente (Raileigh)	Evento "morbido" artificiale
2	Collisione elastica importante	Scattering incoerente (Compton)	Collisione elastica importante
3	Collisione anelastica importante	Assorbimento fotoelettrico	Collisione anelastica importante
4	Emissione per bremsstrahlung importante	Produzione di coppia elettrone - positrone	Emissione per bremsstrahlung importante
5	Ionizzazione di orbitale interno		Ionizzazione di orbitale interno
6			Annichilazione
7	Interazione delta	Interazione delta	Interazione delta
8	Interazione ausiliaria	Interazione ausiliaria	Interazione ausiliaria

Tab. 8.3 - Codice dei vari tipi di eventi di interazione

Le informazioni sulle proprietà fisiche dei vari materiali, incluse le sezioni d'urto ed i dati di emissione di fotoni ed elettroni in caso di ionizzazione devono comunque essere

disponibili su file in un apposito formato che viene letto dalle subroutines di PENELOPE. A tal fine viene distribuito un programma ausiliario, denominato MATERIAL, che estrae le informazioni dal database distribuito con PENELOPE, determina le sezioni d'urto macroscopiche e prepara il file che deve essere letto da PENELOPE con i materiali di interesse. Il programma MATERIAL ha a disposizione i dati relativi agli elementi con numero atomico Z da 1 a 99, e ad ulteriori 181 materiali già preparati in composizioni standard. Volendo costruire il proprio materiale, MATERIAL richiede in ingresso la composizione chimica, la densità, le energie di eccitazione.

Insieme con il pacchetto principale di subroutines vengono distribuiti tre esempi di programma principale, che oltre a valere come esempi di programmazione consentono di utilizzare direttamente il programma nei casi più semplici:

- PENSLAB che simula il trasporto in geometrie "a slab".
- PENCYL che simula il trasporto in geometrie cilindriche
- PENMAIN che consente di descrivere geometrie arbitrarie nelle quali ogni regione è contornata da superfici quadriche.

Le informazioni che questi programmi forniscono in uscita sono abbastanza dettagliate ma le loro capacità sono limitate. Si assume inoltre che un singolo tipo di particella con energia fissa venga emesso da una sorgente puntiforme, ma con un minimo di programmazione possono essere generalizzati al caso in cui siano emessi più tipi di particelle con spettri diversi (continui o discreti). I tre programmi operano in modo simile. Tutti leggono i dati da un file di input, chiamano le subroutines di PENELOPE, calcolano i risultati con le loro incertezze statistiche e generano i files di uscita. Nel caso del programma PENMAIN si fa uso di un ulteriore pacchetto di subroutines distribuite con il codice, denominato PENGEO, pacchetto che permette di rappresentare generiche geometrie tridimensionali costituite da corpi omogenei delimitati da superfici quadriche (sfere, cilindri, ecc...). PENGEO prevede appunto la possibilità di descrivere una complessa geometria tridimensionale utilizzando un metodo analogo a quello impiegato in MCNP, cioè descrivendo dapprima varie superfici di contorno, e successivamente le celle che sono delimitate da tali superfici, a ognuna delle quali viene associato un verso per poter indicare in quale delle due parti, in cui le superfici dividono lo spazio, è presente la cella in questione. L'utilizzo del pacchetto PENGEO è comunque più complesso dell'analogo pacchetto di MCNP. L'utente del codice può decidere se per descrivere la geometria di interesse, voglia utilizzare il pacchetto PENGEO oppure se preferisce inserire un proprio pacchetto di subroutines appositamente redatto. In figura 8.2 si può vedere come si modifica la struttura di massima del programma principale qualora si usi il pacchetto geometrico PENGEO.

Presso l'Istituto di tecnica energetica dell'Università di Catalogna è stato messo a punto il programma PENEASY [200, 313], un programma completo "general purpose" basato sulle subroutines di PENELOPE. Si tratta di un programma principale completo, strutturato in modo da descrivere in input qualsiasi geometria (utilizza il pacchetto PENGEO) e qualsiasi sorgente (anche con distribuzione e spettro complessi). Utilizzando PENEASY non è normalmente necessario alcuna attività di programmazione: è semplicemente richiesto il file di input. Insieme con il sorgente è infatti distribuito anche l'eseguibile che incorpora le subroutines di PENELOPE. Il programma PENEASY è inoltre in grado di calcolare un vasto numero di tipologie di *tally* (ed è possibile crearne di nuovi adattando quelli esistenti con minimo sforzo). Il programma PENEASY è strutturato in modo da poter facilmente essere modificato qualora le necessità dell'utilizzatore non siano completamente soddisfatte dalle possibilità già implementate nel programma. Anche il

programma PENEASY è costantemente aggiornato e la versione attuale è compatibile con PENELOPE 2006.

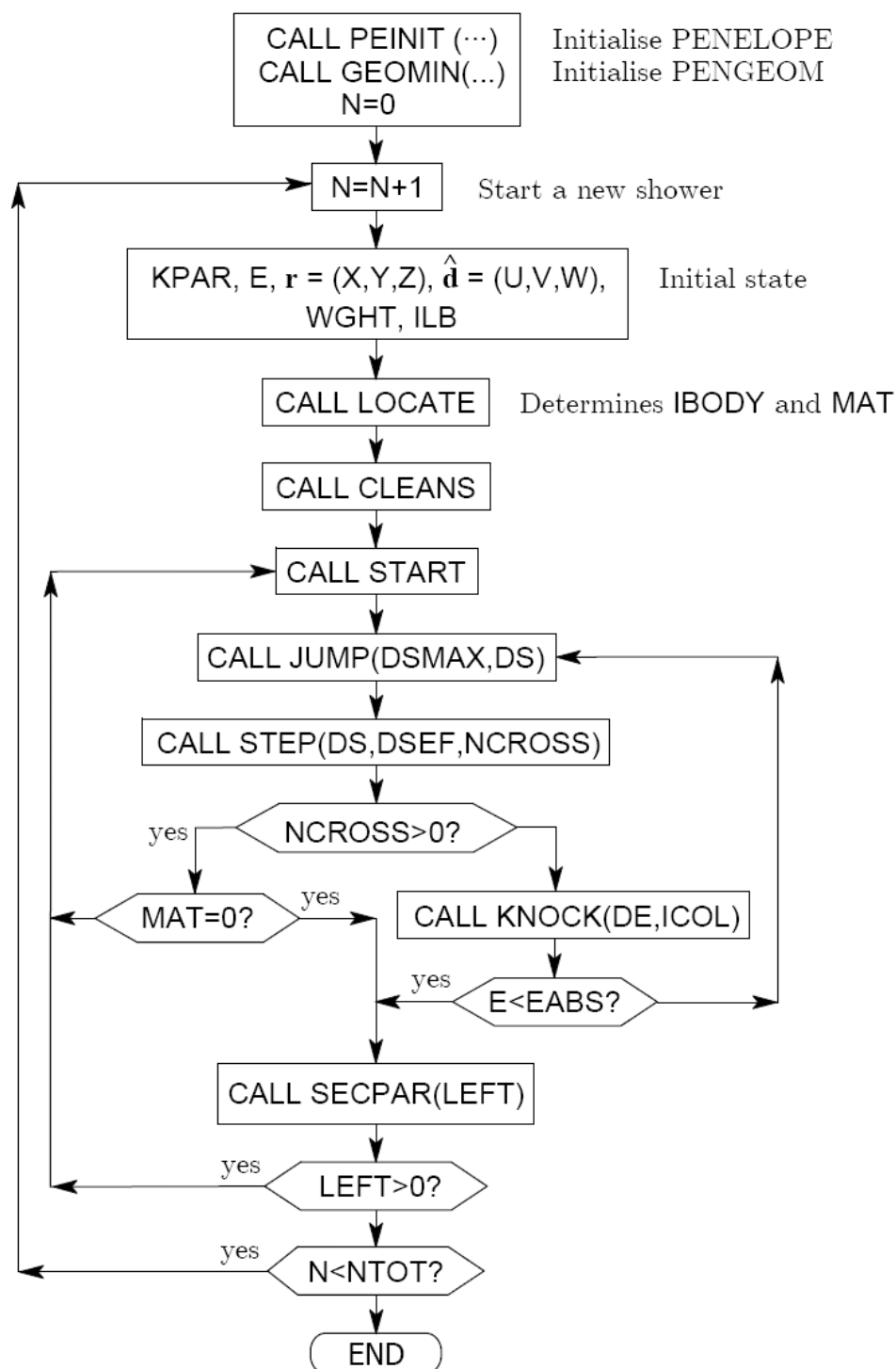


Fig. 8.2 - Diagramma di flusso del programma principale da scrivere per la simulazione di un fascio di elettroni o fotoni con PENELOPE utilizzando il pacchetto geometrico PENGEOm

Il codice PENELOPE è usato anche per la determinazione di quantità microdosimetriche e, potendo calcolare, opportunamente programmato, anche la lineal energy [295, 296], può efficacemente essere usato anche in nanodosimetria. Recentemente, date queste sue

positive caratteristiche, esso è stato incorporato anche all'interno del sistema GEANT4 [294].

In questo ambito il dottorando è entrato a far parte del "PENELOPE team", e ne segue costantemente gli sviluppi.

Capitolo 9 - Esperienza dell'Università di Milano

9.1. Dosimetria “in-phantom” sperimentale

Presso il laboratorio “dosimetri a gel” dell'Università di Milano, diretto dalla Prof.ssa Gambarini è stato sviluppato un metodo per misurare, con buona risoluzione ed affidabilità, la distribuzione spaziale della dose assorbita in fantocci esposti a campi di neutroni termici ed epidermici, separando il contributo delle varie radiazioni con diverso LET. In particolare sono state effettuate misure di dose da fotoni gamma e di flussi di neutroni termici ($< 0,5$ eV) all'interno di fantocci composti da materiale con composizione equivalente a quella dei tessuti biologici. I rivelatori utilizzati a questo scopo sono:

- 1) Dosimetri a gel che consentono di visualizzare e rilevare il profilo di tutte le componenti della dose
- 2) Dosimetri a termoluminescenza (TLD), per misure di dose gamma e di fluenza neutronica in corrispondenza di determinati punti di riferimento
- 3) Fogli da attivazione, per confrontare i valori della fluenza dei neutroni termici

Un dosimetro a gel è una matrice di gel nella quale è incorporato un dosimetro chimico. I dosimetri utilizzati nell'esperienza sono del tipo FAX (Ferrous-Sulphate Agarose Xylenol) a strati, e la distribuzione spaziale della dose assorbita è ottenuta misurando la trasmittanza della luce visibile attraverso gli strati di gel irradiato. La radiazione ionizzante causa alterazioni misurabili che restano fisse nello spazio. L'immagine è ottenuta con uno strumento portatile, adeguatamente progettato e messo in opera presso il laboratorio [317]

La NCT può trarre vantaggio da questi dosimetri: è possibile infatti progettare la matrice di gel al fine di ottenere una buona equivalenza ai tessuti biologici nei riguardi sia dei neutroni termici, sia di tutti i tipi di radiazione secondaria. Inoltre, modificando appropriatamente la composizione isotopica del gel, è possibile separare tutti i contributi alla dose assorbita, utilizzando metodi ed algoritmi appositamente studiati [318, 319]. A partire dalle immagini ottenute con questo metodo, i profili di dose possono essere rapidamente estratti e confrontati con i risultati di simulazioni Montecarlo.

Per poter effettuare le misure è stata messa a punto una serie di fantocci cilindrici fatti di gel, contenenti una regione con elevata concentrazione sia di ^{10}B (35 ppm), sia di ^{157}Gd (100 ppm). E' stata poi distribuita una concentrazione delle stesse sostanze, ma inferiore di un fattore 3,5, in tutto il gel presente attorno a tale zona [320]. I fantocci erano di forma cilindrica, con diametro di 16 cm ed altezza di 14 cm ed il volume interno a maggior concentrazione di ^{10}B e di ^{157}Gd era costituito da un cilindro coassiale avente un diametro di 6 cm.

Sono stati preparati tre diversi fantocci:

- Fantoccio 1 (Ph1) – Guscio di polietilene riempito con gel contenente 10 ppm di ^{10}B e 28,6 ppm di ^{157}Gd .
- Fantoccio 2 (Ph2) – Simile al Ph1 ma con inserito all'interno un volume cilindrico (3 cm di altezza e 7 cm di diametro) contenente 35 ppm di ^{10}B e 100 ppm di ^{157}Gd con lo scopo di simulare un tumore.
- Fantoccio 3 (Ph3) – Guscio di polietilene riempito di gel contenente solamente 10 ppm di ^{10}B .

I fantocci sono stati sottoposti ad irraggiamento nella colonna epidermica del TAPIRO, un reattore veloce da 5 kW, situato presso gli stabilimenti ENEA della Casaccia (vedi fig. 9.1).



Fig. 9.1 - Il reattore TAPIRO

Il reattore TAPIRO è un reattore veloce che utilizza come combustibile uranio altamente arricchito. Ha una potenza nominale di 5 kW. Il flusso neutronico al centro del core è di $4 \times 10^{12} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$. Possono essere introdotte nella colonna principale delle colonne termiche od epitermiche. Per la ricerca sperimentale sulla BNCT è stata progettata e costruita una colonna epitermica [321].

I fantocci sono stati situati di fronte al collimatore e con l'asse del cilindro in linea con il fascio di neutroni (fig. 9.2)

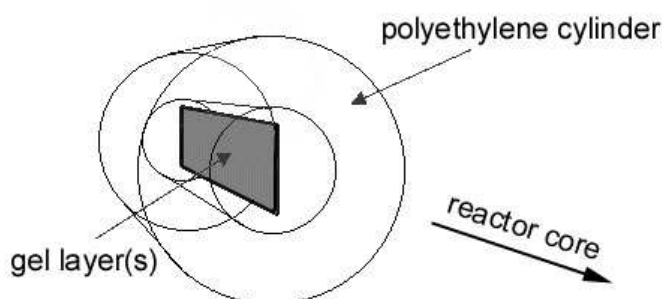


Fig. 9.2 – Posizione dei fantocci con l'asse del cilindro in linea con il fascio di neutroni

I contributi di dose che sono stati misurati erano: la dose dovuta alla radiazione gamma, quella dovuta ai neutroni veloci, quella dovuta alle particelle cariche e quella dovuta agli elettroni. La dose da elettroni in particolare è stata determinata per mezzo del confronto tra le risposte ottenute utilizzando strati di gel rispettivamente con e senza gadolinio. I due strati di gel sono stati disposti affiancati assumendo l'ipotesi che la dose gamma sia la stessa nei due gel, essendo contigui

In figura 9.3 è illustrato un dosimetro a gel, fotografato dopo essere stato esposto, inserito nel fantoccio, nella colonna epitermica del TAPIRO. Il dosimetro è posto in trasparenza davanti ad una sorgente di luce al fine di rilevare, attraverso una fotocamera CCD, l'immagine ottenuta delle variazioni di trasmittanza della luce, variazioni che ricalcano le variazioni di dose.



Fig. 9.3 - Fotografia di un dosimetro a gel illuminato da una sorgente di luce per rilevare le differenze nella trasmittanza.

La fig. 9.4 mostra un esempio di elaborazione della fotografia dello strato di gel, al fine di ottenere un profilo di dose.

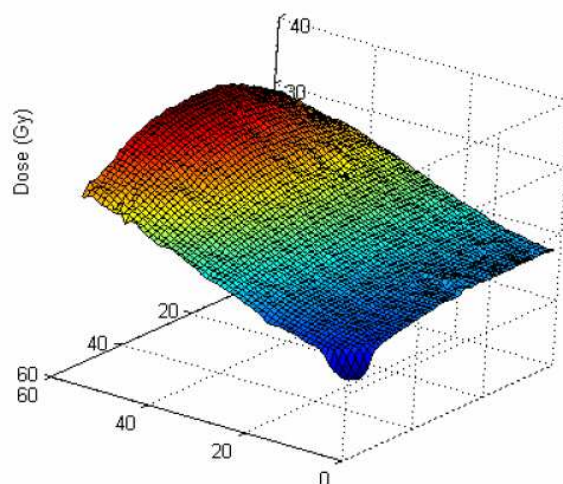


Fig. 9.4 – Esempio di elaborazione software di una fotografia di un dosimetro a gel

In fig 9.5 sono riportati i profili di flusso neutronico ottenuti nelle varie posizioni lungo l'asse del cilindro, per i tre diversi tipi di fantocci. In fig. 9.6 è inoltre mostrato l'analogo profilo di dose gamma. Nella fig. 9.7 è infine riportato il contributo delle diverse radiazioni nel fantoccio di tipo 2. La dose totale da elettroni risulta essere una percentuale molto bassa della dose totale

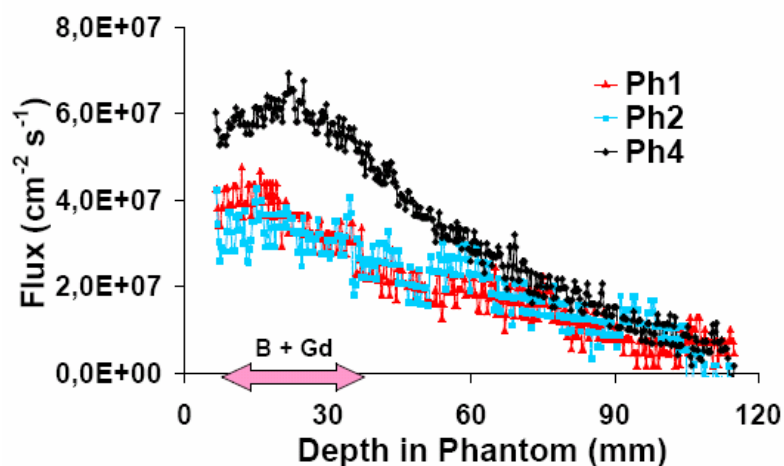


Fig. 9.5 - Profilo del flusso termico ottenuto per i tre diversi tipi di phantom

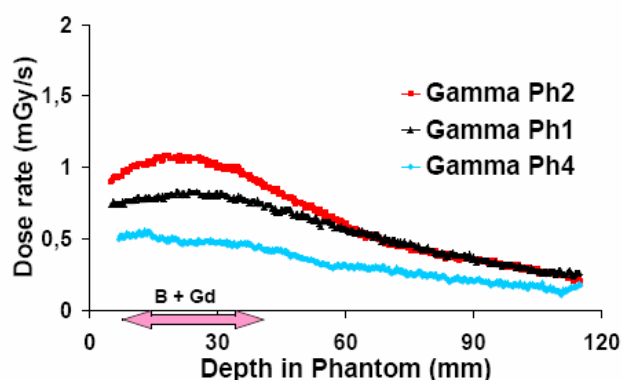


Fig. 9.6 - Andamento della dose gamma ottenuto per i tre diversi tipi di phantom

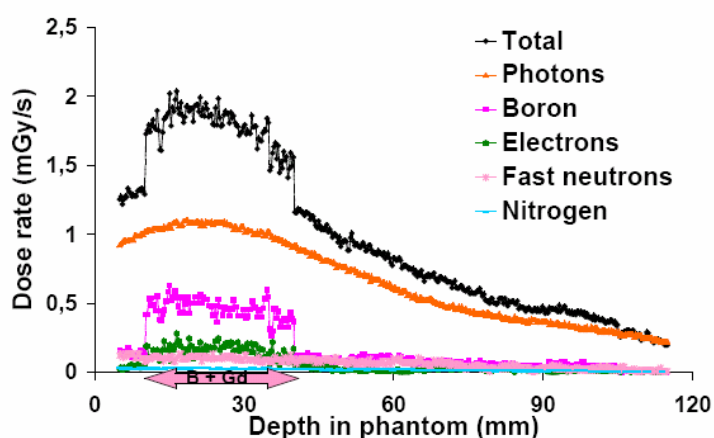


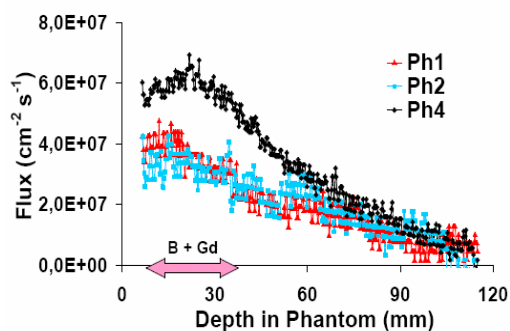
Fig. 9.7 - Contributo delle diverse radiazioni nel phantom tipo 2

9.2. Calcoli Montecarlo di flusso e di dose

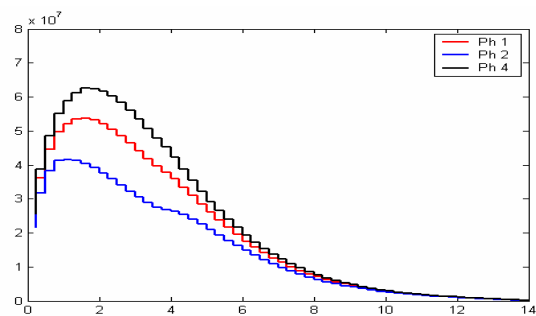
Si è proceduto ad effettuare una serie di calcoli Montecarlo per simulare l'esperienza dell'Università di Milano. E' stato usato il codice MCNPX che è in grado di seguire tutti i tipi di particelle, tenendo conto di tutti i tipi di reazione.

La figura 9.8 mostra il confronto tra andamento sperimentale e calcolato per i neutroni termici (< 1 eV). La figura 9.9 mostra gli analoghi andamenti delle dosi gamma dovute alle reazioni (n, γ). Il confronto sembra soddisfacente: la tendenza delle linee è praticamente la stessa e la depressione osservabile del flusso termico in presenza di gadolinio è confermata. Sono anche confermati valori più elevati di flusso gamma nei fantocci contenenti gadolinio.

L'obiettivo dei calcoli era quello di operare un confronto tra dati sperimentali e simulazione per mezzo di calcoli relativamente a materiali contenenti gadolinio. I dati pubblicati in proposito sono scarsi o non esistenti e pertanto l'esperimento effettuato presso l'Università di Milano risulta essere molto importante. I risultati sono stati anche pubblicati su rivista scientifica internazionale [351].

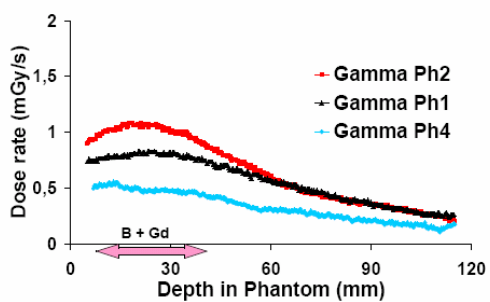


Andamento del flusso n termico - Esperimento

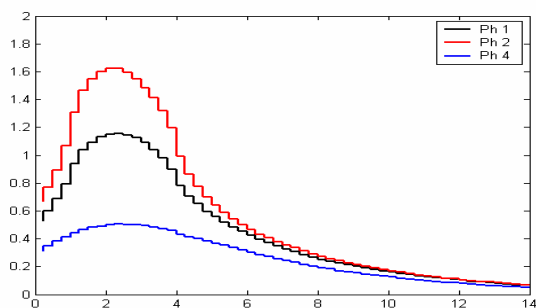


Andamento del flusso n termico – calcolo MCNPX

Fig. 9.8 – Andamento del flusso dei neutroni termici nell' esperienza dell'Università di Milano. A sinistra i valori ottenuti sperimentalmente, a destra i valori calcolati con MCNPX



Andamento della dose gamma - Esperimento



Andamento della dose gamma – calcolo MCNPX

Fig. 9.9 – Andamento della dose gamma nell'esperienza dell'Università di Milano. A sinistra i valori ottenuti sperimentalmente, a destra i valori calcolati con MCNPX

PARTE QUARTA – APPLICAZIONE DELLA CATTURA NEUTRONICA DA PARTE DEL GD ALLA TERAPIA

Capitolo 10 - Il piano di trattamento

10.1. Criteri informativi

In questo capitolo si descrive l'applicazione della terapia GdNCT e le modalità che si sono usate per valutarne l'efficacia. Dopo un'analisi del piano di trattamento viene descritto il problema della localizzazione del gadolinio, la cui corretta determinazione è essenziale per valutare correttamente l'efficacia della terapia stessa. Si descrive quindi il metodo di calcolo impiegato e si riportano i risultati sia dei calcoli a livello macrodosimetrico, sia di quelli a livello microdosimetrico. Si combinano infine i risultati per valutare la dose biologica al tumore e quella al tessuto sano.

"Primum non nocere": è questa l'affermazione base della medicina. Essa è sempre importante ma lo è molto di più quando, per scopi terapeutici, si sottopone il paziente alla radiazione, la quale presenta sempre effetti collaterali negativi. Ciò implica sempre una valutazione del rapporto "costo-benefizio". Pertanto, prima di sottoporre il paziente ad una terapia, è necessario effettuare una valutazione delle dosi assorbite dal tumore e dal tessuto sano. E' chiaro che comanda la seconda valutazione, a meno che non si raggiungono nelle dosi al tumore valori ai quali consegue la sua distruzione, pur mantenendo la dose al tessuto sano al di sotto dei limiti prescritti.

Questo principio, valido fin dai primi impieghi della roentgenterapia, ha subito numerose evoluzioni. Da calcoli eseguiti manualmente o con l'aiuto di diagrammi si è passati ora a calcoli molto complessi e raffinati eseguiti sempre in geometria rigorosamente tridimensionale che comportano l'uso di codici di calcolo e la disponibilità di dati (sezioni d'urto, ecc...) sempre più specializzati.

Il trattamento terapeutico viene pianificato tenendo conto di diversi fattori, ed ogni malato ha il suo piano di trattamento personalizzato. L'elaborazione del piano di trattamento comprende il centraggio, ossia la demarcazione delle zone da irradiare. La pianificazione del trattamento può anche contemplare l'esecuzione di una TAC, di una PET o di una risonanza magnetica della zona da irradiare. La zona da trattare può anche essere delimitata tracciandone i contorni direttamente sulla cute, in modo che l'irradiazione sia orientata nel punto esatto. Può anche essere richiesto di indossare nel corso della sessione un calco di plastica per tenere la testa perfettamente immobile. Viene stabilita inoltre la durata del trattamento e la posizione del malato (se seduto o disteso su un lettino) e può anche essere prevista l'applicazione di opportuni collimatori e schermaggi aggiuntivi per il fascio di neutroni. Allo scopo di ridurre gli effetti collaterali della terapia, la dose totale di radiazioni potrebbe essere suddivisa in più "frazioni" che costituiscono nell'insieme il ciclo completo di trattamento.

In definitiva la pianificazione del trattamento è mirata alla predizione e all'ottimizzazione della distribuzione delle dosi somministrate al paziente. Le migliori predizioni vengono effettuate simulando l'intero sistema dalla sorgente al paziente con metodi Montecarlo. Il primo ad avere l'idea di usare metodi matematici per il piano di trattamento fu Clarkson

[297]. Con l'avvento del computer si sono andati sempre più sviluppando i piani di trattamento computerizzati [298, 299, 300, 301, 302, 303].

Rispetto alla normale radioterapia, il piano di trattamento nel caso della NCT deve essere ancora più dettagliato, particolarmente dal punto di vista della geometria. Nella figura 10.1 è rappresentato lo schema generale di un piano di trattamento ben progettato.

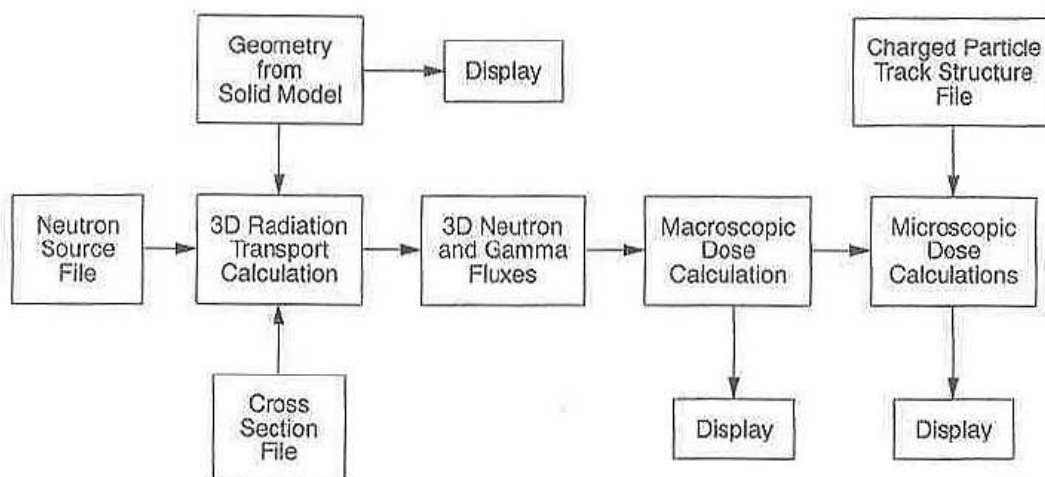


Fig. 10.1 - Schema generale di un piano di trattamento per NCT

Il cuore del processo è costituito da un codice di calcolo che risolve l'equazione del trasporto di Boltzmann in geometria tridimensionale tramite il metodo Montecarlo. I sistemi esistenti per la BNCT, come SERA [304] della INEEL (ora INL dopo la fusione con l'ANL) e NCTPlan [305] del MIT sono basati essenzialmente sul programma MCNP. Sempre su MCNP sono basati i sistemi CARONTE [307] e BDTPS [306, 308] messi a punto presso l'Università di Pisa. Nel sistema BDTPS la localizzazione esatta del boro può essere determinata attraverso una PET (che rileva la presenza del fluoro 18 nel caso che come agente borato sia stato usato il ^{18}F -BPA), ed i dati così ottenuti vengono passati ad MCNP che provvede a effettuare la simulazione. La figura 10.2 mostra le principali componenti di questo approccio al piano di trattamento basato sulla PET.

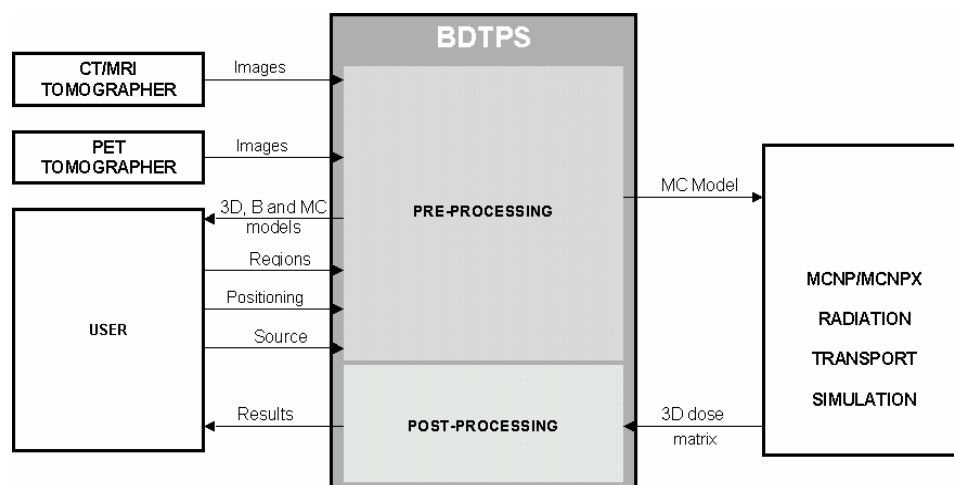


Figura 10.2 – Principali componenti dell'approccio al piano di trattamento basato sulla PET [309].

Un metodo analogo potrebbe essere impiegato anche nella predisposizione del piano di trattamento nel caso della GdNCT. Oltre alla possibilità di marcare con un emettitore di

positroni la molecola contenente gadolinio utilizzata, esiste la possibilità di rilevare la reale distribuzione del gadolinio attraverso una risonanza magnetica, consentendo al BDTPS di acquisire i dati direttamente dalla MRI, modificando opportunamente il codice a questo scopo. Il sistema è attualmente allo studio [309].

Nel modulo di pre-processing del BDTPS la concentrazione di boro $[B^{10}]_{ijk}$ ($\mu\text{g/g}$) nel voxel situato nel punto di coordinate i,j e nella k -ma immagine dell'array di immagini PET al tempo T viene valutato proporzionale al valore di intensità C_{ijk} associato al voxel

$$[B^{10}]_{ijk}(T) = K(T) \cdot C_{ijk}(T)$$

dove $K(T)$ è un parametro il cui valore viene valutato attraverso un modello semiempirico, tenendo conto della quantità totale iniettata di BPA, del processo metabolico e dell'attività misurata nel sangue [315].

Come già accennato, presso il DIMNP è in corso una attività tesa a modificare il BDTPS al fine di poterlo utilizzare anche alla terapia con gadolinio. In questo caso la distribuzione del gadolinio verrebbe acquisita attraverso la MRI. Tuttavia è difficile condurre analisi quantitative con la risonanza magnetica in quanto l'intensità del segnale non dipende solamente dalla quantità di spin risonante nel voxel, ma anche da molti altri parametri, come i tempi di rilassamento, le interazioni spin-spin, ecc... In particolare il gadolinio è caratterizzato da differenti tempi di rilassamento in funzione dell'ambiente biologico nel quale esso è localizzato. Ad esempio il tempo di rilassamento nel sangue è differente da quello nel tumore. E' comunque possibile misurare tutti questi parametri per ricavarne un valore quantitativamente affidabile, cosa che richiede comunque l'esecuzione di numerose prove sperimentali. In prima approssimazione si ritiene che si possa assumere una corrispondenza logaritmica, in base alla legge di Fechner-Weber:

$$[Gd^{158}]_{ijk}(T) = K(T) \cdot \log \left[\frac{S_{ijk}(T)}{S_0} \right]$$

dove:

- $[Gd^{158}]_{ijk}$ è la concentrazione di gadolinio ($\mu\text{g/g}$) nel voxel situato nel punto di coordinate i,j e nella k -ma immagine dell'array di immagini MRI al tempo T .
- $K(T)$ è un parametro da determinare sperimentalmente che tiene conto dei tempi di rilassamento, della sequenza di impulsi utilizzata, dell'intensità dei campi magnetici interno ed esterno, della quantità totale di sostanza iniettata e dei processi metabolici;
- $S_{ijk}(T)$ è l'intensità del segnale della immagine MRI;
- S_0 è l'intensità del segnale di fondo.

10.2. Il problema della localizzazione del gadolinio

Per poter valutare l'efficacia della terapia è necessario disporre dei dati di distribuzione del gadolinio nell'organismo. Infatti la dose al bersaglio biologico dipende dalla quantità di gadolinio accumulato nel bersaglio stesso e nelle sue vicinanze. Il fatto che il range degli elettroni Auger risulta essere estremamente corto, rende necessaria la disponibilità di dati estremamente dettagliati sulla localizzazione spaziale degli emettitori Auger riguardo al bersaglio, con risoluzione nanometrica. Sfortunatamente si tratta di una informazione che

non può essere ottenuta facilmente, non solo da pazienti ed animali *in vivo*, ma nemmeno da studi su culture cellulari *in vitro*.

Nei calcoli descritti nei capitoli successivi si è utilizzato come composto di riferimento il Gd-DTPA, per il quale sono reperibili, oltre agli studi di uptake da cui si sono determinate le concentrazioni nei vari tessuti *in vitro* ed *in vivo*, anche molti studi di tossicità. Il Gd-DTPA infatti è ben conosciuto e autorizzato per l'utilizzo come mezzo di contrasto nella MRI (negli USA l'approvazione risale al 1988). Esso è commercializzato con il nome di MAGNEVIST e può essere acquistato in concentrazioni di 0,5 mmol/ml e di 1 mmol/ml in soluzione acquosa.

Dal punto di vista della tossicità la LD50 del Gd-DTPA è di 20 mmol/kg nei ratti (pari a una iniezione di 40 ml/kg di peso corporeo nel dosaggio di 0,5 mmol/ml). Assumendo un valore simile nell'uomo occorrerebbe iniettare più di 850 g del complesso per avere una probabilità del 50% di uccidere un uomo di 70 kg. Pertanto il composto è molto ben tollerato nell'uomo. Si tenga presente che 40 ml/kg di ^{nat}Gd-DTPA corrispondono solamente a 6.5 ml/kg di ¹⁵⁷Gd-DTPA. Negli studi effettuati nei capitoli successivi, trattandosi di una analisi preliminare di fattibilità della terapia, si è fatto riferimento al solo composto arricchito, anche se nella pratica tale composto risulterebbe estremamente costoso.

Poiché le uniche esperienze delle quali si dispone sono quelle relative al gadolinio come mezzo di contrasto nella MRI, le considerazioni che seguono saranno riferite a queste condizioni. Si cercherà quindi di estrapolarle per avere dei valori utili per la terapia GdNCT.

Nelle tabelle 10.1 e 10.2 sono riportate, per vari farmaci, la posologia tipica adottata nel caso della RMN (mezzo di contrasto), e le relative concentrazioni plasmatiche raggiunte dai vari prodotti del Gd.

Farmaco	Posologia tipica per RMN (ml/kg di peso corporeo)	Quantità di principio attivo in 1 ml di prodotto			Quantità di Gd corrispondente
Magnevist	0,2-0,6	Gd-DTPA	0,5 mmoli	469 mg	78,52 mg
Gadovist	0,1-0,2	Gd-BT-DO3A	1 mmole	604,72 mg	157,25 mg
Multihance	0,1-0,2	Gd-BOPTA	0,5 mmoli	529 mg	78,52 mg
Omniscan	0,2-0,6	Gd-DTPA-BMA	0,5 mmoli	287 mg	78,52 mg
Prohance	0,2-0,6	Gd-HP-DO3A	0,5 mmoli	279,3 mg	78,52 mg

Tab. 10.1 - Posologia tipica per RMN di vari prodotti del Gd (dati ricavati dalle schede dei farmaci)

Farmaco	Dopo somministrazione (per kg di peso corporeo)	Concentrazione plasmatica raggiunta (per l di plasma)	
Magnevist	0,2 ml/kg	0,5 mmoli/l dopo 3 min	0,24 mmoli/l dopo 60 min
Gadovist	0,1 ml/kg	0,59 mmoli/l dopo 2 min	0,3 mmoli/l dopo 60 min

Tab. 10.2 - Concentrazioni plasmatiche raggiunte di vari prodotti del Gd in funzione della quantità somministrata (dati ricavati dalle schede dei farmaci, disponibili solo per due farmaci)

Considerando i mezzi di contrasto paramagnetici si può osservare che le concentrazioni di gadolinio immessi a scopo diagnostico nell'organismo corrisponderebbero, se la distribuzione fosse uniforme, a valori compresi tra 16 e 47 ppm, riferiti cioè al corpo umano nella sua totalità.

Dopo due – tre minuti dall'iniezione la concentrazione plasmatica raggiunge un picco massimo (fig. 10.3) tra 100 e 300 ppm di gadolinio (riferiti al solo plasma sanguigno), a seconda della dose iniettata, concentrazione che va poi diminuendo (dopo un'ora essa si è ridotta circa alla metà).

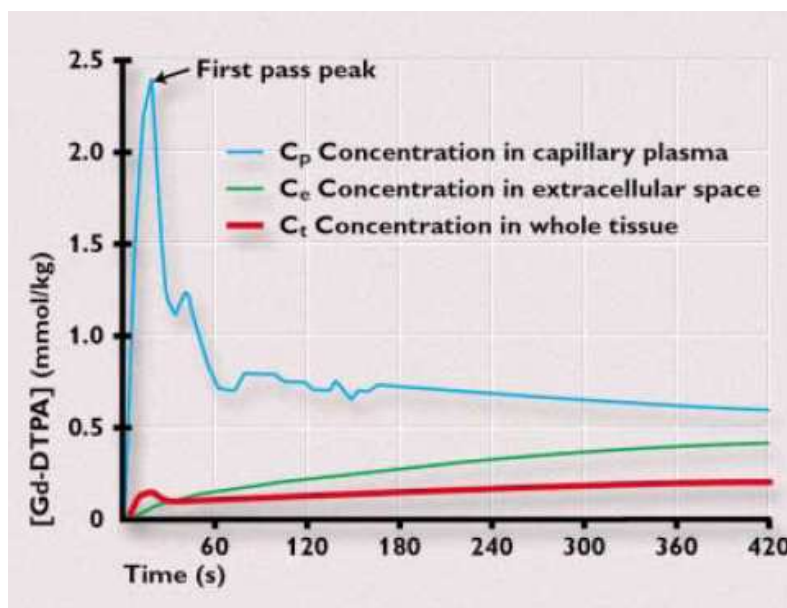


Fig. 10.3 - Andamento tipico della concentrazione dell'agente di contrasto nei tessuti dopo l'iniezione di 0.2 ml/kg di Magnevist.

In condizioni normali il mezzo di contrasto non arriva al cervello che è protetto dalla barriera ematoencefalica la quale impedisce che attraverso il sangue arrivino al cervello molecole estranee o batteri. In presenza di cause patologiche (traumi, tumori, emorragie) la barriera ematoencefalica si infrange o comunque non funziona ed il mezzo di contrasto può concentrarsi ad esempio nel tumore. La quantità accumulata nel tumore è generalmente intorno allo 0,01% della quantità totale iniettata per grammo di tumore. Stimando un peso medio di 70 kg per un adulto per somministrare una dose di 0.2 ml/kg si devono iniettare 14 ml di Magnevist (che contengono 1099 mg di Gd). Di conseguenza in un grammo di tumore si accumulerà all'incirca 0,1 mg di Gd (100 ppm). Naturalmente il valore può variare in base alla dose somministrata, al diverso mezzo di contrasto impiegato e alle condizioni del soggetto.

Dalla figura 10.3 si può osservare che dopo 7 minuti (420 s) si ha:

- Concentrazione nel plasma capillare: 0,6 mmoli/kg = 93 ppm
- Concentrazione negli spazi extracellulari: 0,4 mmoli/kg = 62 ppm
- Concentrazione nel tessuto intero: 0,2 mmoli/kg = 31 ppm

Per i calcoli riportati nei successivi capitoli è stata scelta la concentrazione di gadolinio nei vari organi estrapolando i risultati di vari studi sui topi effettuati da Zhang e Kobavashi [235, 236]. Si è tenuto conto inoltre dei risultati di un gruppo di studio giapponese che ha effettuato un confronto tra gli effetti della cattura dei neutroni da parte del boro e da parte del gadolinio [243]. Essi hanno riportato che 400-800 ppm di gadolinio ^{157}Gd avrebbero la stessa efficacia terapeutica di 30 – 51 ppm di boro 10 per uccidere le cellule cancerose attraverso la NCT. Si è pertanto scelto come obiettivo quello di avere 700 ppm di ^{157}Gd nel tumore determinando di conseguenza la quantità di gadolinio da iniettare per avere tale concentrazione (si dovrebbe aggirare intorno a 2 ml/kg).

La figura 10.4 riporta i *tumour-to normal tissue ratios* ricavati da Zhang e Kobavashi ed utilizzati per estrapolare i valori che sono stati utilizzati nei calcoli.

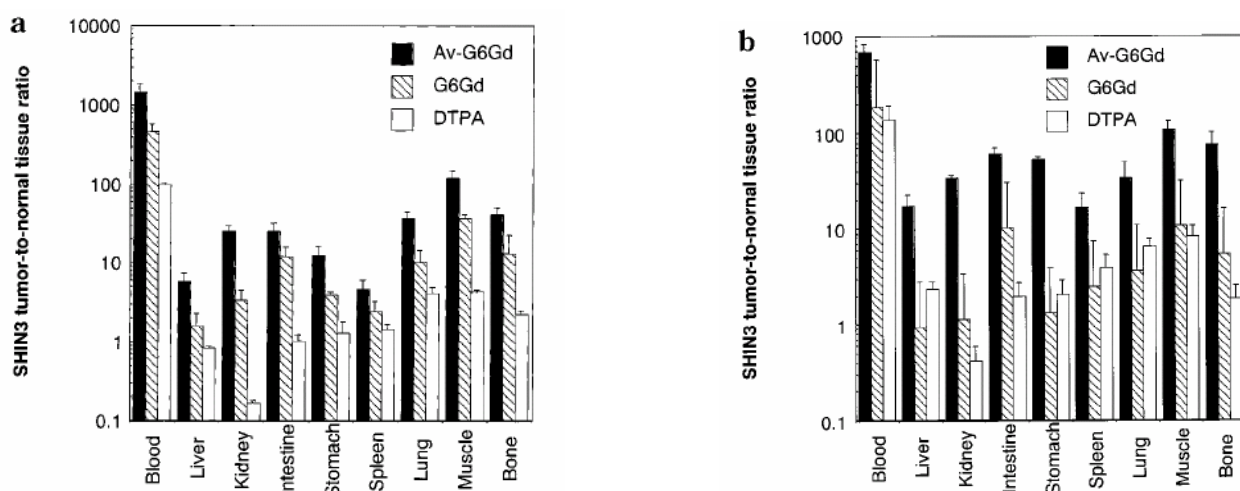


Fig. 10.4 - Tumour-to-normal tissue ratios. Sono stati determinati su tumore SHIH3 dei topi marcando alcune sostanze contenenti gadolinio con ^{153}Gd 6 ore (a) e 1 giorno (b) dopo l'iniezione intraperitoneale [236].

Nella tabella 10.3 sono riportati i valori ricavati da un altro studio di Zhang, sempre su topi [244].

Tessuto	5 minuti	30 minuti	1 ora	2 ore
Tumore cerebrale	70.39 \pm 8.75	50.92 \pm 6.37	40.31 \pm 7.42	30.22 \pm 4.91
Tessuto peritumorale	3.51 \pm 0.22	3.30 \pm 0.46	2.97 \pm 0.11	2.58 \pm 0.27
Tessuto cerebrale normale	3.82 \pm 0.41	3.54 \pm 0.52	3.10 \pm 0.42	2.71 \pm 0.62
Sangue	229.61 \pm 42.73	69.02 \pm 10.32	34.42 \pm 6.86	7.03 \pm 1.87
Fegato	480.46 \pm 78.02	327.17 \pm 62.34	123.37 \pm 36.63	107.22 \pm 46.29
Reni	843.23 \pm 97.34	793.17 \pm 54.71	612.23 \pm 82.67	452.17 \pm 93.68
Milza	86.58 \pm 3.87	80.47 \pm 6.28	59.23 \pm 7.39	43.79 \pm 5.99
Muscoli	79.17 \pm 2.38	48.79 \pm 8.66	11.73 \pm 2.83	4.86 \pm 0.78

Tab. 10.3 – Valori della concentrazione ($\mu\text{g/g}$) in vari tessuti nel ratto dopo iniezione endovenosa di 0,1 ml/kg di Gd-DTPA [244].

Per i valori non estrapolabili dalle pubblicazioni di Zhang e Kobavashi ci si è riferiti alla quantità di sangue presente nei singoli tessuti (ricavabile dalle concentrazioni di Fe nei tessuti standard ICRU (la quantità di ferro è infatti proporzionale alla quantità di emoglobina, e quindi alla quantità di sangue).

Le semplificazioni e le elaborazioni effettuate hanno portato a ritenere ragionevole, ipotizzando una iniezione di 2 ml/kg di Gd-DTPA, la concentrazione di gadolinio nei vari organi riportata in tabella 10.4.

Tessuto	5 minuti	1 ora
Tessuto tumorale	703,9	403,1
Tessuto peritumorale	35,1	29,7
Tessuto cerebrale normale	38,2	31,0
Pelle	49,9	7,5
Gonadi	99,8	15,0
Polmone	1846,9	308,4
Tessuto adiposo	99,8	14,8
Osso	0	600,0
Tessuto molle	249,6	37,0
Sangue	2296,1	344,2
Fegato	4804,6	1233,7
Reni	8432,3	6122,3
Milza	865,8	592,3
Muscoli	791,7	117,3

Tab. 10.4 - Distribuzione del Gd (ppm) assunta come distribuzione realistica per i calcoli dopo due tempi da una iniezione di 2 ml/kg di Gd-DTPA.

Recentemente la Prof.ssa Gelsomina De Stasio [238] ha avuto l'idea di effettuare una analisi al microscopio elettronico su alcuni composti del gadolinio (in particolare il Motexafin Gadolinium). Ha così usato il dispositivo SPHINX (**S**pectromicroscope for **P**hotoelectron Imaging of **N**anostructures with **X**-rays) disponibile presso l'Università del Wisconsin. Simili analisi sono state fatte anche in Giappone usando un acceleratore "Single Ended" [239]. Si tratta di una informazione che ha un ruolo fondamentale nella valutazione del danno al DNA dovuto al gadolinio nella GdNCT e pertanto è un passo obbligato per poter prevedere correttamente gli effetti biologici sul tumore.

La Prof.ssa De Stasio in precedenza si era a più riprese interessata alla GdNCT [24, 25, 27, 84, 85] ed in base a tali studi aveva provveduto a farla brevettare nel 2004 [240]. Si riteneva che gli agenti di contrasto utilizzati correntemente per la risonanza magnetica fossero ottimi candidati come agenti per la GdNCT, ma già l'anno successivo aveva nutrito dubbi su tale eventualità [241]. Infatti l'esame allo spettromicroscopio di campioni di colture di cellule di glioblastoma multiforme esposte a soluzioni con diverse concentrazioni di Gd-DTPA mostrava che effettivamente il Gd veicolato dal Gd-DTPA raggiungeva le cellule tumorali, ma solamente nel 6,1% dei casi il gadolinio era presente nel nucleo [241]. Nel suo articolo la De Stasio delineava quelli che dovevano essere i requisiti teorici per la GdNCT. In particolare ribadiva che la presenza del Gd all'interno del nucleo è una condizione chiave e che perché la terapia GdNCT sia efficace occorre che il gadolinio sia presente almeno nel 90% dei nuclei delle cellule tumorali. Tale criterio si basa sulla dimostrazione da parte di Fowler che se la citotossicità nei confronti delle cellule cancerogene di un qualsiasi agente terapeutico dipende dalla sua incorporazione intracellulare il fattore che limita il successo di tale agente terapeutico è costituito dalla proporzione delle cellule che non lo incorporano nei test effettuati su di esse, e che il beneficio terapeutico risulta essere improbabile se una percentuale di cellule superiore al 10% rimane non marcata dall'agente [245].

Le recenti ricerche della Prof.ssa De Stasio sul Motexafin Gadolinium [238] riportano uno studio preclinico su campioni di cellule *in vitro*. E' stata analizzata la distribuzione del gadolinio a livello subcellulare in quattro diverse culture di cellule di glioblastoma umano usando tre metodi indipendenti, due dei quali basati sull'utilizzo di microscopi elettronici e

uno con microscopia confocale per rilevare la fluorescenza. Le culture sono state “esposte” ad una soluzione di 100 $\mu\text{mol/L}$ di motexafin gadolinium (16 ppm Gd). Lo studio ha mostrato che per tutti e tre i metodi utilizzati oltre il 90% dei nuclei cellulari contengono gadolinio. I composti che erano stati analizzati in precedenza con le stesse tecniche (Gd-DTPA e Gd-DOTA) non raggiungevano questa percentuale [241]. Nella figura 10.5 è riportato l'andamento della concentrazione del motexafin gadolinium nelle diverse culture (le sigle TB10, U87, T98G e MO59K indicano quattro diverse tipologie di cellule tumorali) [238].

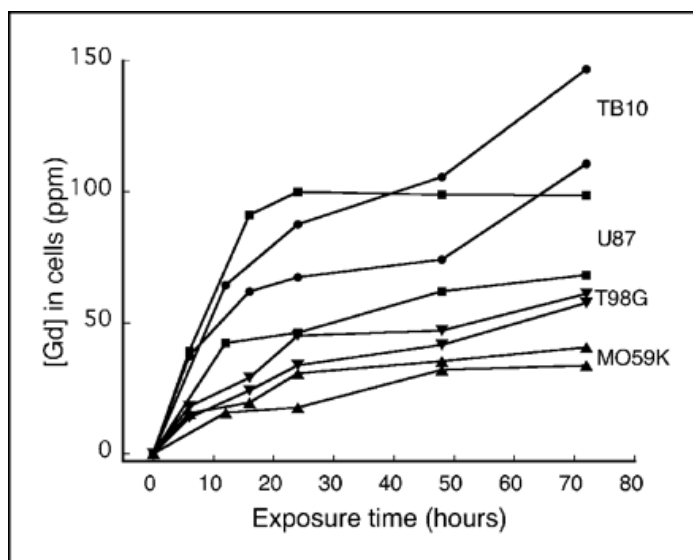


Fig. 10.5 - Gd uptake in funzione del tempo nelle culture di cellule di glioblastoma multiforme umano del tipo TB10 (●), U87 (■), T98G (▼), e MO59K (▲). Per ogni tipo sono state esposte due culture indipendenti ad una soluzione di 100 $\mu\text{mol/L}$ di motexafin gadolinium (16 ppm Gd) da 0 a 72 ore [238].

Si può osservare che tutte le culture concentrano il gadolinio. Infatti nella soluzione vi sono 16 ppm di Gd, mentre dopo 72 ore la concentrazione nelle cellule varia tra 40 e 120 ppm. Il gadolinio intracellulare è quindi superiore a quello extracellulare di un fattore che varia da 2.7 a 7.5. Si può inoltre osservare che la concentrazione del gadolinio nelle cellule aumenta con la durata dell'esposizione e che dopo le prime sei ore di esposizione supera quella della soluzione. Il valore della concentrazione di Gd nelle cellule non garantisce tuttavia che esso sia presente nel nucleo, ma le tecniche microscopiche utilizzate su campioni a caso delle culture mostrano tale presenza. Nella figura 10.6 è mostrata una mappa di localizzazione del Gd visualizzata con il dispositivo SPHINX relativa ad una coltura di cellule del tipo TB10 (glioblastoma multiforme umano) esposte a una soluzione di 100 $\mu\text{mol/L}$ di motexafin gadolinium per 72 ore. Ogni pixel rappresentante il Gd è di 2 μm^2 . La barra dei colori indica la quantità massima di Gd in Magenta e quella minima in rosso. La mappa di localizzazione del Gd è sovrapposta ad una immagine in grigio delle cellule sempre ricavata con SPHYNX. Lo studio ha mostrato che in oltre il 90% dei nuclei delle cellule c'è almeno un pixel rappresentante il Gd. La figura 10.7 mostra le analoghe visualizzazioni nel caso del Gd-DTPA e del Gd-DOTA: in questo caso la localizzazione nel nucleo delle cellule non è marcata come nel caso del motexafin gadolinium.

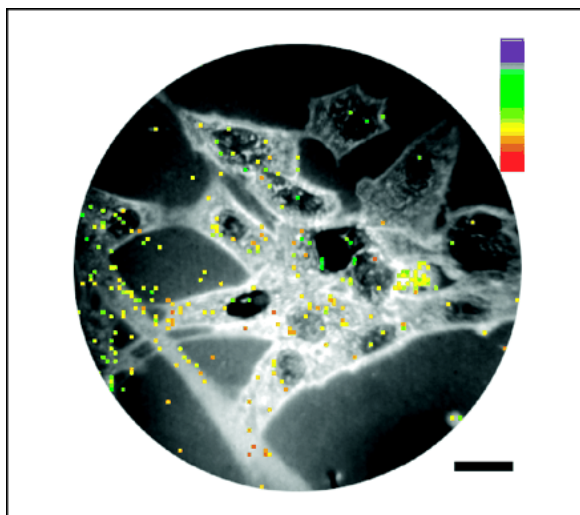


Fig. 10.6. Mappa di localizzazione del Gd visualizzata con il dispositivo SPHINX relativa ad una coltura di cellule del tipo TB10 (glioblastoma multiforme umano) esposte a una soluzione di 100 µmol/L di motexafin gadolinium per 72 ore [238].

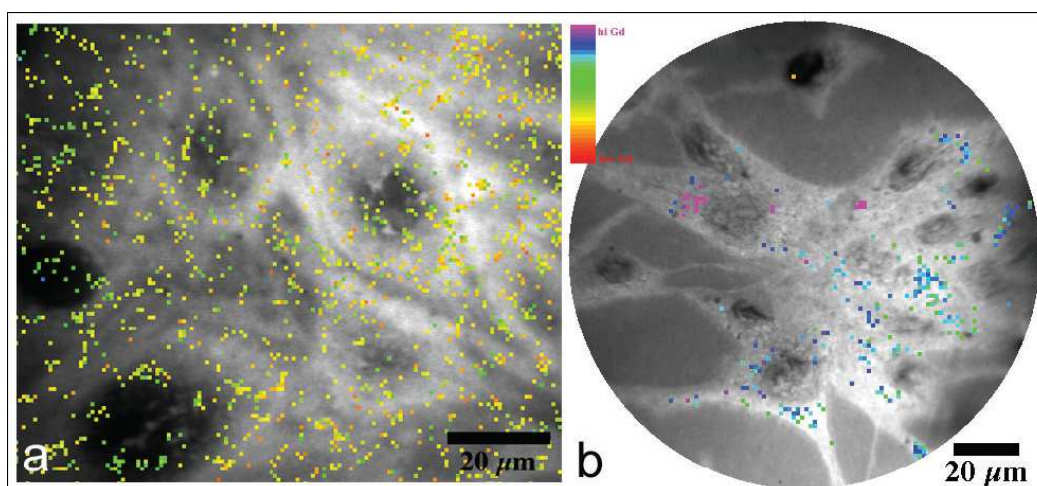


Fig. 10.7 - Mappa di localizzazione del Gd visualizzata con i dispositivi MEPHISTO (a) e SPHINX (b) relativa ad una coltura di cellule del tipo TB10 (glioblastoma multiforme umano) esposte a una soluzione di 1Gd-DTPA (a) e Gd-DOTA (b) per 72 ore [241].

Per validare ulteriormente la localizzazione intranucleare del gadolinio il gruppo della De Stasio ha analizzato le cellule anche con una tecnica di microscopia confocale. La molecola del motexafin gadolinium (nel suo insieme) infatti è fluorescente [242]. In figura 10.8 sono illustrati alcuni esempi di immagini. Le sezioni delle cellule mostrano inequivocabilmente che la fluorescenza si origina nel nucleo delle cellule. Il 100% delle cellule trattate esibiscono una fluorescenza connessa con il motexafin gadolinium nel citoplasma e nel nucleo.

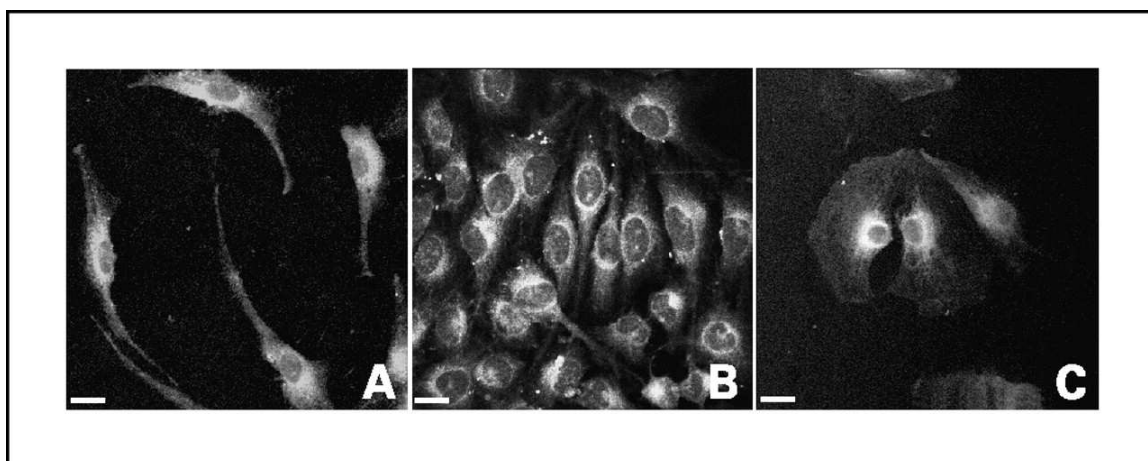


Fig. 10.8 – Immagini ottiche con tecnica microscopica confocale che rappresentano la fluorescenza indotta nelle cellule di glioblastoma umano di tipo TB10 (A), T98G (B), e MO59K cells (C), esposte a 100 $\mu\text{mol/L}$ di motexafin gadolinium per 72 ore [238].

La molecola di motexafin gadolinium è estremamente stabile in soluzione, a differenza dei chelati (Gd-DTPA, Gd-DOTA, ecc...) e viene metabolizzata dalla cellula nella quale si fissa. Per confermare questo fatto il gruppo della De Stasio ha eseguito delle risonanze magnetiche su un paziente al quale è stato somministrato il motexafin gadolinium con un ciclo di 13 dosi frazionate da 4 mg/kg, con esclusione di altri mezzi di contrasto. Le risonanze sono riportate in figura 10.9 e sono state effettuate dopo la prima dose, dopo la quinta dose (una settimana dopo) e dopo la tredicesima dose. E' riportata infine la risonanza effettuata una settimana dopo la tredicesima dose. Si vede come il gadolinio mano a mano si concentri nel tumore in modo abbastanza stabile. Nell'immagine sono visualizzati anche quattro tubi esterni con i riferimenti per la calibrazione, contenenti rispettivamente 0.01, 0.05, 0.1 e 0.2 mg/ml di motexafin gadolinium.

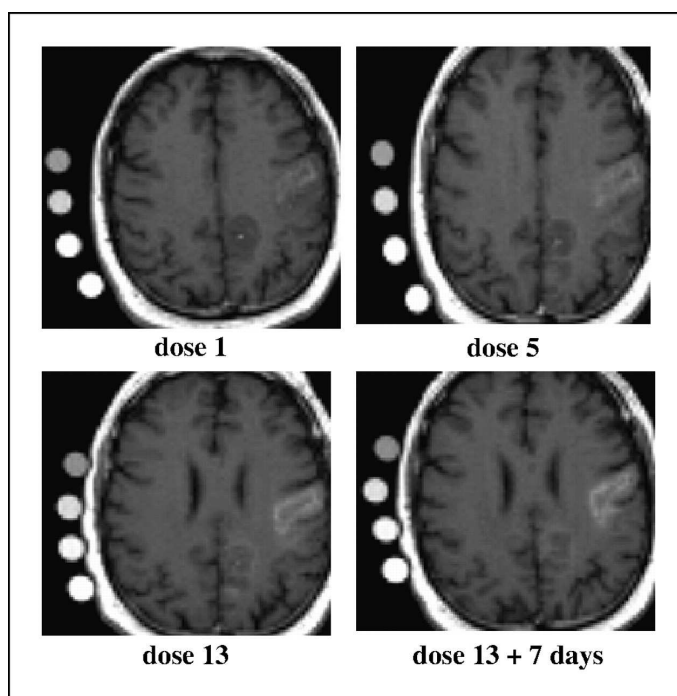


Fig. 10.9 – Immagini di un tumore ottenute con risonanza magnetica senza mezzo di contrasto dopo somministrazione di 1, 5 e 13 dosi di motexafin gadolinium da 4 mg/kg e dopo una settimana dall'ultima dose [238].

Nello studio (tab. 10.5) si riportano anche i dati grezzi relativi a tessuti provenienti da tre pazienti con glioblastoma multiforme a due dei quali era stato iniettata una singola dose di motexafin gadolinium da 10 mg/kg, mentre il terzo paziente era stato sottoposto a dosi multiple di motexafin gadolinium. Questo paziente è deceduto dopo 57 giorni dall'ultima dose e nella tabella si riportano i dati ottenuti all'autopsia.

Patient 1			Patient 2			Patient 3 (autopsy)	
Time	Source	[Gd] ppm	Time	Source	[Gd] ppm	Source	[Gd] ppm
Pre	Plasma	0.0003	Pre	Plasma	0.0021	Tumor	8.542
5 min	Plasma	12.973	5 min	Plasma	14.043	Tumor	8.022
45 min	Plasma	7.349	45 min	Plasma	8.143	Necrosis within tumor	2.144
2:30 hrs	Plasma	3.415	45 min	Tumor	22.589	Uninvolved brain area	0.216
2:30 hrs	Tumor	7.266	1:11 hrs	Tumor	29.728	Uninvolved brain area	0.126
3 hrs	Plasma	4.079	1:14 hrs	Plasma	6.536	Uninvolved brain area	0.068
3 hrs	Tumor	2.475	1:18 hrs	Tumor	19.580	Uninvolved brain area	0.143
24 hrs	Plasma	1.700	1:30 hrs	Plasma	6.309	Uninvolved brain area	0.109
			3 hrs	Plasma	5.109	Uninvolved brain area	0.064
			24 hrs	Plasma	1.770		

Tab. 10.5 – Concentrazioni di Gadolinio misurate su tre pazienti con GBM.

I pazienti n. 1 e 2 sono stati sottoposti a singola dose di MGd (10 mg/kg) prima della asportazione chirurgica del tumore. Il paziente 3 è morto dopo 57 dall'ultima dose di MGd somministrato frazionariamente (vengono riportati i dati dell'autopsia) [238].

In base ai risultati dello studio della De Stasio, la ripetizione di dosi di motexafin gadolinium sembra essere la migliore strategia per futuri *trials* clinici. In particolare i dati dell'autopsia del paziente n.3 mostrano una media del rapporto di concentrazione del gadolinio tra tessuto tumorale e tessuto cerebrale sano di 70:1 (varia tra 37 e 133).

Gli studi citati in questo paragrafo sono sempre ad uno stato preliminare e sicuramente saranno approfonditi nei prossimi anni. Il fatto che nel caso di una sostanza (motexafin gadolinium) si è dimostrato che essa si concentra nel nucleo delle cellule tumorali non esclude che in futuro si possano ottenere nuove molecole con tale caratteristica. I risultati dipenderanno certamente anche dall'impegno che le aziende farmaceutiche vorranno dedicare a questo filone. In ogni caso, incoraggiati dai risultati di questi studi, nei calcoli che verranno descritti nei paragrafi successivi, si è considerato, oltre al caso della "distribuzione realistica" (vedi tabella 9.4), anche il caso in cui il gadolinio sia presente solamente nel tumore.

10.3. Il metodo di calcolo

Il metodo di calcolo messo a punto per valutare l'efficacia della terapia consiste in un accoppiamento tra calcoli effettuati a livello macroscopico, finalizzati all'ottenimento dei valori dei tassi di dose assorbita, e calcoli a livello nanodosimetrico, finalizzati all'ottenimento di informazioni (RBE, ecc...) sul rilascio locale di energia da parte degli elettroni da conversione ed Auger.

A livello macroscopico è stato utilizzato il codice MCNPX [207] per valutare il tasso di dose neutronica e gamma assorbita nel corso della terapia. In particolare è possibile valutare i livelli di dose ai tessuti sani per determinare se sono rispettati i limiti oltre i quali si ha un danno acuto. Successivamente l'analisi è stata limitata alla sola testa per vedere l'assorbimento di dosi neutroniche e gamma in un tumore. Oltre alla determinazione delle dosi assorbite neutroniche e gamma, è possibile inoltre ottenere informazioni sul contributo alla dose dovuto agli elettroni da conversione ed Auger calcolando il tasso di

reazione per cm^3 nei vari punti del sistema (a questo fine è stato utilizzato sempre il codice MCNPX) e considerare rilasciata localmente l'energia complessivamente assunta dagli elettroni (50,1 keV per reazione di cattura neutronica, valore comprensivo sia degli elettroni IC sia degli elettroni Auger). Infatti, dato il cortissimo range di queste particelle cariche, esse rilasciano localmente tale energia ed il valore così ottenuto costituisce il tasso di dose assorbita dovuto agli elettroni.

I valori delle dosi fisiche ottenute con MCNPX devono essere moltiplicati per le efficacie biologiche relative (RBE) per ricavare le dosi espresse in gray equivalenti. A tal fine si utilizza la formula:

$$H_T = D_{\text{rec}} \times RBE_{\text{rec}} + D_{\text{ph}} \times RBE_{\text{ph}} + D_{\text{el}} \times RBE_{\text{el}} + D_p \times RBE_p$$

nella quale le singole dosi fisiche moltiplicate ognuna per la corrispondente efficacia biologica relativa vengono sommate. Con D_{rec} indichiamo la dose dovuta al “*proton recoil*”, principale meccanismo di rilascio di dose da parte dei neutroni termici, mentre con D_p indichiamo il contributo dovuto alla reazione $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$, principale meccanismo di rilascio di energia da parte dei neutroni veloci. Le efficacie biologiche relative a tali contributi, cioè RBE_{rec} e RBE_p , in analogia con quanto si fa nello studio della BNCT, valgono entrambi 3,2. Con D_{ph} indichiamo la dose dovuta ai fotoni ed il relativo RBE_{ph} vale 1. Il contributo degli elettroni da conversione ed Auger è indicato con D_{el} .

E' proprio per questi elettroni che si rende necessaria l'analisi nanodosimetrica. Tradizionalmente agli elettroni viene attribuita una efficacia biologica relativa unitaria, ma con una eccezione importante. Nel rapporto ICRP 92 [271] è riportato che per gli elettroni Auger emessi da atomi legati al DNA sono appropriati RBE compresi tra 20 e 40, mentre per gli elettroni Auger emessi da atomi penetrati all'interno della cellula ma non legati al DNA sono invece appropriati valori di RBE compresi tra 1,5 ed 8. Il motivo di ciò sta nel limitato range degli elettroni e nel fatto che il bersaglio sensibile è costituito dalla molecola di DNA stessa. Pertanto, se l'elettrone risulta legato alla molecola di DNA, rilascia localmente la propria energia direttamente al bersaglio sensibile. Naturalmente per applicare la terapia bisognerà dapprima scegliere quale sia la molecola veicolante il gadolinio più adatta, e poi bisognerà tenere conto di quali tipi di tessuti tendono a concentrare tale molecola. Ogni molecola veicolante il gadolinio si legherà al nucleo in maniera diversa per tessuti diversi e l'analisi nanodosimetrica sarà finalizzata a determinare il particolare RBE da attribuire agli elettroni, che risulterà pertanto essere diverso in funzione del tipo di molecola utilizzata per la terapia e, per la stessa molecola, in funzione del tipo di tessuto.

Nella figura 10.10 è schematicamente riassunto il metodo di calcolo sopra descritto. L'analisi nanodosimetrica viene effettuata con il codice di calcolo PENELOPE, tramite il quale viene determinato l'RBE da attribuire agli elettroni.

Nella tabella 10.6 sono riportate le composizioni dei tessuti utilizzate nei calcoli. Tali composizioni (vengono date sia percentuali in peso dei singoli elementi, sia le densità) sono quelle standard secondo il rapporto ICRU-46 [335]. Nella tabella compare anche il tumore, che può essere simulato attribuendo ad esso la stessa composizione del tessuto molle con densità $1,04 \text{ g/cm}^3$.

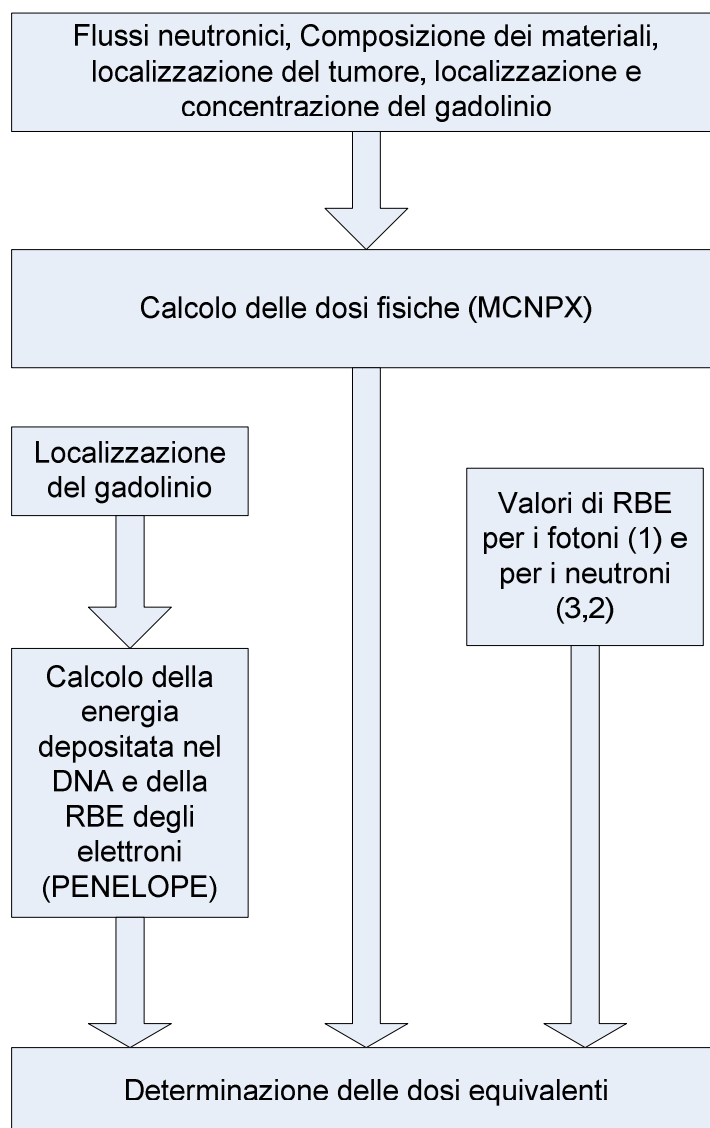


Fig. 10.10 – Illustrazione del metodo di calcolo proposto per la valutazione dell'efficacia della GdNCT

Tessuto		Pelle ICRU46	Cranio ICRU46	Cervello ICRU46	Tumore
Z	Elemento	Abbondanze relative dei costituenti (% in peso)			
1	H	10,0	5,0	10,7	10,2
6	C	20,4	21,2	14,5	14,3
7	N	4,2	4,0	2,2	3,4
8	O	64,5	43,5	71,2	70,8
11	Na	0,2	0,1	0,2	0,2
12	Mg		0,2		
15	P	0,1	8,1	0,4	0,3
16	S	0,2	0,3	0,2	0,3
17	Cl	0,3		0,3	0,2
19	K	0,1		0,3	
20	Ca		17,6		
Densità (g/cm ³)		1,09	1,61	1,04	1,04

Tab.10.6 - Densità e relative abbondanze, (riportate in percentuali in peso) degli elementi costituenti i tessuti pelle, cranio, e cervello riportati in ICRU-46

La tabella 10.7 riporta i materiali relativi ai tessuti della testa espressi in forma utilizzabile dal codice MCNPX.

Adult Whole Brain		Whole Cranium		Adult Skin	
ZAID	Weight Fraction	ZAID	Weight Fraction	ZAID	Weight Fraction
1001	0.107	1001	0.050	1001	0.100
6000	0.145	6000	0.212	6000	0.204
7014	0.022	7014	0.040	7014	0.043
8016	0.712	8016	0.435	8016	0.645
11023	0.002	11023	0.001	11023	0.002
15031	0.004	12000	0.002	15031	0.001
16000	0.002	15031	0.081	16000	0.002
17000	0.003	16000	0.003	17000	0.003
19000	0.003	20000	0.176	19000	0.001

Tab. 10.7 – Composizioni ICRU 46 dei materiali costituenti la testa espresse in forma adatta per l'utilizzo da parte del codice MCNPX

Si riporta infine nella tabella 10.8 la composizione degli elementi (percentuali in peso) presenti nelle principali sostanze utilizzate nella neutron capture therapy (sia con boro, sia con gadolinio). In particolare sono riportate le composizioni del Gd-DTPA e del “motexafin gadolinium”.

Molecola		BSH	BPA	Gd-DTPA	MGd
Z	Elemento	Abbondanze relative dei costituenti (% in peso)			
1	H	5,501	5,787	3,067	6,319
5	B	59,004	5,172		
6	C		51,720	28,427	54,386
7	N		6,701	7,104	6,098
8	O		30,619	27,046	19,504
11	Na	20,912		7,772	
16	S	14,583			
64	Gd			26,584	13,693
Peso molecolare (g/mol)		219,9	209,0	938	1148,4

Tab. 10.8 - Densità e relative abbondanze, (riportate in percentuali in peso) degli elementi presenti nei principali agenti per NCT

Capitolo 11 - Calcoli di macrodosimetria

11.1. La valutazione del danno al tessuto sano

In tutte le forme di terapia per cattura neutronica (NCT) l'azione terapeutica non è dovuta alla radiazione proveniente dall'esterno e diretta verso il paziente, ma all'azione di particelle che vengono prodotte nel corso del trattamento, all'interno della struttura cellulare del tumore. Queste particelle vengono create nelle reazioni indotte dal fascio di neutroni incidenti sugli atomi di gadolinio preliminarmente fatti assorbire dai tessuti del paziente stesso. Nel caso del gadolinio le reazioni indotte dai neutroni, oltre a generare le particelle che rilasciano energia nei tessuti tumorali (elettroni Auger), generano anche radiazioni che possono rilasciare la propria energia anche a distanza (fotoni gamma ed X) ivi compresi i tessuti sani.

Affinché la terapia sia giudicata fattibile occorre che vengano soddisfatte alcune condizioni. Innanzitutto la dose massima assorbita dal tessuto sano in tutti gli organi del paziente deve essere inferiore al livello di tolleranza e pertanto largamente minore di quella impartita ai tessuti tumorali. L'altra fondamentale condizione è ovviamente che la dose minima assorbita dal tessuto tumorale deve essere sufficiente per un effetto terapeutico (sarà necessario pertanto valutare la dose assorbita nel tumore che, nel caso della GdNCT, si ritiene non debba essere diversa dal valore assunto per la BNCT, cioè fra 25 e 30 Sv).

Bisogna, innanzitutto, attraverso l'analisi macrodosimetrica sull'intero organismo, valutare le dosi ai tessuti sani e determinare, di conseguenza, la durata massima del trattamento per evitare danni al paziente. Già in questa fase è necessario assumere una distribuzione realistica degli atomi di gadolinio, in quanto i fotoni, oltre ad essere comunque generati per cattura radiativa nei tessuti, si originano, in discreta misura, proprio da tali atomi. Nel corso delle discussioni su questa problematica infatti è stata nuovamente formulata, in un limitato ambito scientifico [246], l'ipotesi che i fotoni generati dalla reazione con il gadolinio (che veicolano la maggior parte dell'energia prodotta) possano, per l'elevato danno al tessuto sano, compromettere la possibilità di effettuare tale tipo di terapia. Tale situazione viene correntemente esaminata nel valutare la dose al tessuto sano.

A scopo di dimostrare praticamente l'attività da svolgere per la valutazione della dose al tessuto sano, sono stati eseguiti una serie di calcoli sull'intero corpo umano, usando un adeguato fantoccio antropomorfo. È stato scelto il fantoccio MIRD5 (Medical Internal Radiation Dosimetry), rappresentante un maschio adulto, noto anche come ADAM (vedi figura 11.1). Tale fantoccio originariamente è stato sviluppato per essere utilizzato nella stima delle dosi radiologiche interne [230].

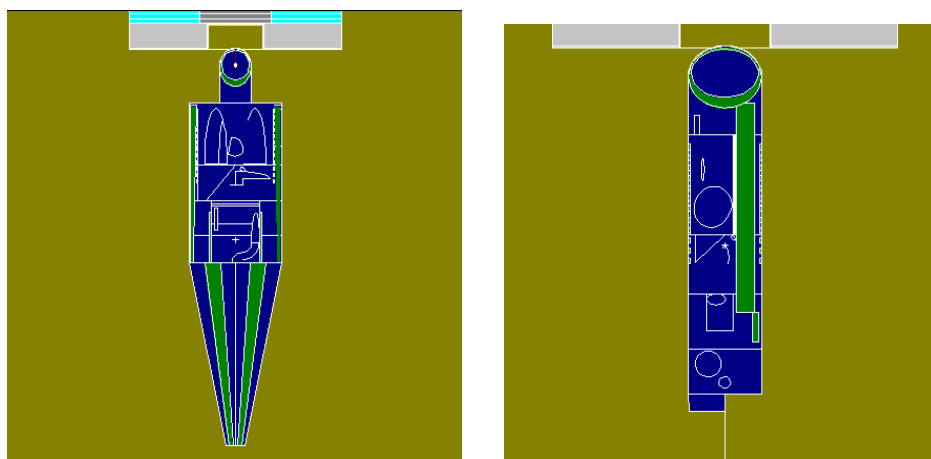


Fig. 11.1 – Schematizzazione MCNP del MIRD Phantom (ADAM) utilizzato nei calcoli

La geometria del phantom e dei suoi organi interni sono definite matematicamente da forme geometriche descritte tramite equazioni. Il MIRD phantom, inizialmente ermafrodita è stato via via migliorato. Sono stati infatti dapprima sviluppati phantom speciali per descrivere ragazzi di varie età (Cristy 1980) e successivamente sono stati realizzati phantom diversi per sessi diversi (ADAM e EVE) [231]. I miglioramenti sono poi proseguiti aggiungendo nuovi organi [232, 233, 234]. Il MIRD phantom è all'origine di numerosi altri modelli matematici che continuano ad essere messi a punto in tutto il mondo [340, 341]. Il fantoccio utilizzato nei calcoli è il MIRD phantom di sesso maschile nella versione più aggiornata.

Nella figura 11.2 è riportato il dettaglio relativo alla testa (testa di Snyder) confrontato con la reale geometria del cranio.

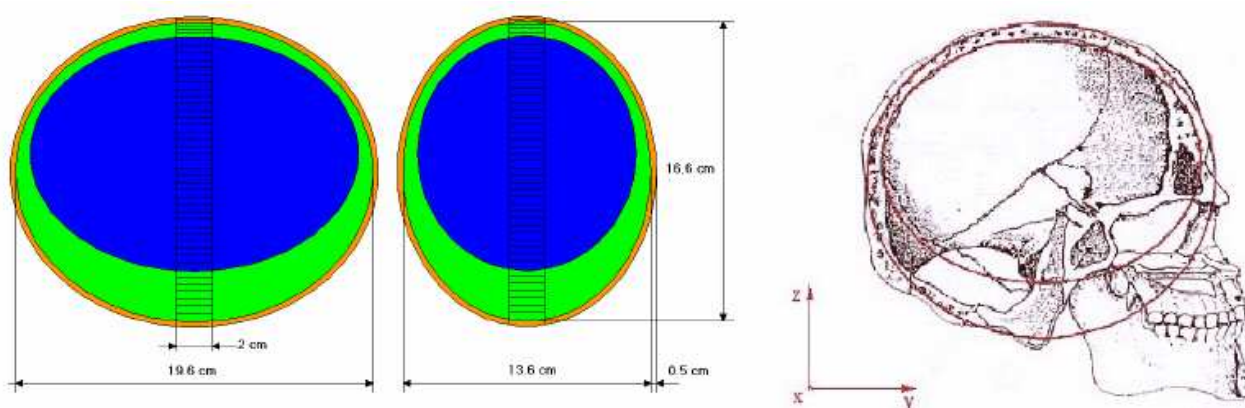


Fig. 11.2 - A sinistra dettaglio delle sezioni tridimensionali antero-posteriore e latero-laterale della testa del MIRD5 phantom (testa di Snyder). A destra confronto tra la reale geometria della sezione sagittale del cranio e la sua rappresentazione mediante schema a doppio ellissoide.

La testa di Snyder sarà anche utilizzata successivamente da sola per studiare a livello locale gli effetti della terapia. Da notare che la versione base della testa di Snyder consisteva di due ellissoidi, decentrati, riproducenti, sebbene in modo approssimato, la variazione di spessore del cranio nel piano sagittale. Ad essa è stata successivamente aggiunta una terza regione esterna, dello spessore di 0,5 cm che simula lo strato di pelle [316]. Le superfici degli ellissoidi che individuano le diverse regioni sono descritte dalle equazioni di seguito riportate.

$$\left(\frac{x}{6}\right)^2 + \left(\frac{y}{9}\right)^2 + \left(\frac{z-1}{6,5}\right)^2 = 1 \quad (\text{superficie tra cervello e cranio})$$

$$\left(\frac{x}{6,8}\right)^2 + \left(\frac{y}{9,8}\right)^2 + \left(\frac{z}{8,3}\right)^2 = 1 \quad (\text{superficie tra cranio e pelle})$$

$$\left(\frac{x}{7,3}\right)^2 + \left(\frac{y}{10,3}\right)^2 + \left(\frac{z}{8,8}\right)^2 = 1 \quad (\text{superficie tra pelle e aria})$$

Nella tabella 11.1 sono riportate le composizioni per i vari costituenti, utilizzate nei calcoli (in appendice 4 è riportata la descrizione dei materiali per il codice MCNPX).

Tessuto		Pelle ICRU46	Cranio ICRU46	Cervello ICRU46	Tessuto molle	Sangue
Z	Elemento	Abbondanze relative dei costituenti (% in peso)				
1	H	10,0	5,0	10,7	10,2	10,2
6	C	20,4	21,2	14,5	14,3	11,0
7	N	4,2	4,0	2,2	3,4	3,3
8	O	64,5	43,5	71,2	70,8	74,5
11	Na	0,2	0,1	0,2	0,2	0,1
12	Mg		0,2			
15	P	0,1	8,1	0,4	0,3	0,1
16	S	0,2	0,3	0,2	0,3	0,2
17	Cl	0,3		0,3	0,2	0,3
19	K	0,1		0,3	0,3	0,2
20	Ca		17,6			
26	Fe					0,1
Densità (g/cm ³)		1,09	1,61	1,04	1,0	1,06

Tab 11.1 - Densità e relative abbondanze, (riportate in percentuali in peso) degli elementi costituenti i tessuti utilizzati per la valutazione del danno al tessuto sano

Sono stati simulati due casi, uno relativo all'irraggiamento di un paziente senza che gli sia stato somministrato gadolinio ed uno ipotizzando la somministrazione di Gd-DTPA nella quantità di 2 ml/kg. Nella tabella 11.2 è riportata la distribuzione ipotizzata per la distribuzione del gadolinio in questo caso (coincidente con la "distribuzione realistica" dopo 5 minuti dall'iniezione di Gd-DTPA, discussa al capitolo 10). In questi calcoli nel fantoccio utilizzato non è stata considerata la presenza del tumore.

E' stata considerata una sorgente neutronica da acceleratore con un flusso di $1,0 \cdot 10^9$ neutroni/(cm²s). Dato il carattere sperimentale di questo irraggiamento non è stata valutata una dose ma un tasso di dose per ciascun organo.

Nella tabella 11.3 sono riportati tali tassi per i due casi con gadolinio e senza. Nella tabella sono anche riportati i valori massimi accettabili della dose ai vari organi e tessuti. Dal rapporto tra dose massima accettabile e tasso di dose massimo ai tessuti sani (ADDR)²¹ si

²¹ ADDR = Advantage Depth Dose Rate, calcolata normalmente in Gy-equiv/min, è il massimo tasso di dose calcolato per il tessuto sano.

può valutare il tempo massimo di irraggiamento (TT)²². I risultati ottenuti hanno dimostrato che è possibile calcolare le dosi nei vari organi (ne sono stati presi in esame 23). Si noti la generale preponderanza delle dosi nel caso contenente gadolinio che dimostra l'influenza della radiazione gamma emessa dal gadolinio stesso.

Tessuto	Gd [ppm]
Tessuto cerebrale	38,2
Pelle	49,9
Gonadi	99,8
Polmone	1846,9
Tessuto adiposo	99,8
Osso	0
Tessuto molle	249,6
Sangue	2296,1
Fegato	4804,6
Reni	8432,3
Milza	865,8
Muscoli	791,7

Tab. 11.2 - Distribuzione del Gd (ppm) nel fantoccio utilizzato nel calcolo dopo 5 minuti dall'iniezione di 2 ml/kg di Gd-DTPA ("distribuzione realistica").

ORGANO	Dose di soglia (deterministico) (Gy) [339]	Tasso di dose senza Gd (Gy-equiv/h)	Tasso di dose con distribuzione realistica di Gd nei tessuti (Gy-equiv/h)
Pelle (valore max)	8 (Necrosi strati superficiali)	2,6	7,7
Osso del cranio		4	11
Cervello (valore max)	12,5 (Danni cerebrali)	6	19,2
Cristallini	3 (Cataratta)	0,57126	1,21712
Tiroide		0,13548	0,30851
Midollo osseo rosso della spina dorsale	2 (Depressione della ematopoiesi)	0,04033	0,0952
Timo		0,03283	0,07442
Esofago		0,02585	0,05818
Polmoni	8 (Polmonite da radiazioni)	0,02165	0,05636

Tab 11.3 - Principali tassi di dose nei vari organi, ottenuti con l'irraggiamento considerato

Per quanto riguarda i valori di dose di soglia riportati nella seconda colonna, si noti che nel protocollo di trattamento BNL [338] impiegato, nei primi test della BNCT su pazienti, alla facility del reattore BMRR di Brookhaven nel biennio '98-'99 è stato assunto un ben preciso valore limite di riferimento per la dose pari a 12,5 Gy equivalenti per i tessuti cerebrali sani. Nei successivi e più recenti protocolli che sono stati successivamente messi a punto si considera anche un limite massimo di 8 Gy equivalenti per la pelle. Naturalmente tali valori possono essere assunti anche nel caso della GdNCT.

²² TT = Therapeutic Time, misurato normalmente in ore, è il tempo massimo ammissibile per il trattamento e si calcola con la formula $TT = 12,5/ADDR$.

11.2. La determinazione delle dosi fisiche in un caso tipico

Come caso tipico da esaminare è stato considerato un tumore sferico con 4 cm di diametro posizionato al centro della testa (situazione più sfavorevole). La testa è stata simulata attraverso il solito modello di Snyder [314] (fig. 11.3). Si sono utilizzati otto tally di cella per la pelle, 8 nel cranio, 8 nel cervello ed 8 nel tumore e si è effettuato un calcolo di trasporto accoppiato per seguire neutroni, fotoni ed elettroni. Si è inoltre supposto un irraggiamento bilaterale.

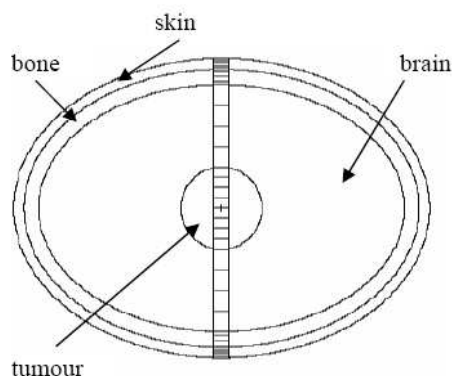


Fig. 11.3 – Modello utilizzato nei calcoli

Per i calcoli è stato utilizzato lo spettro da acceleratore D-T in quanto a tutti gli effetti è equivalente a quello del TAPIRO ed, essendo stato progettato dal nostro gruppo di ricerca [310, 311], è quello per il quale si dispone del maggior numero di informazioni. Inoltre, qualora la GdNCT dovesse assumere un ruolo importante, è chiaro che nell'ospedale dovrebbe essere installato l'acceleratore e quello citato presenta per ora le migliori condizioni tecniche, economiche e di sicurezza. In fig. 11.4 è raffigurata una sezione della facility proposta.

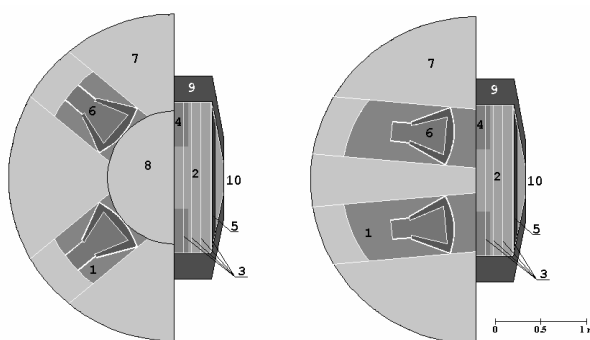


Fig. 11.4 – Sezioni del dispositivo epidermico ospedaliero proposto per la generazione dei neutroni, basato su quattro generatori D-T [310].

Si è supposta una concentrazione di gadolinio di circa 5000 ppm nel tumore e 1000 nel tessuto cerebrale sano (assumendo un rapporto tumore/cervello di 5:1). Si tratta di una ipotesi pessimistica se si vuole tenere conto delle possibilità del motexafin gadolinium, prodotto commercialmente con il nome XCYTRINTM [78] e per il quale test clinici hanno rilevato anche rapporti di 15:1.

Anche in questo caso si è voluta analizzare l'influenza dello spettro sulle dosi e si sono considerate a tal fine quattro sorgenti neutroniche monoenergetiche. E si è fatto un

confronto anche con lo spettro presente al canale del reattore finlandese TRIGA FiR1 [312]. In figura 11.5 è nuovamente riportato lo spettro in uscita dal dispositivo D-T.

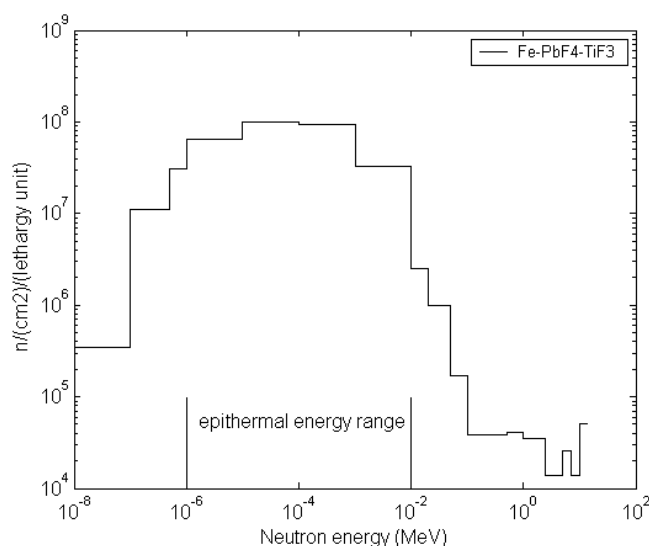


Fig. 11.5 – Spettro del dispositivo D-T proposto [180].

Nella fig. 11.6 sono riportati i valori dei tassi di dose depositata da tutte le particelle considerate dal codice MCNP (neutroni, fotoni ed elettroni) avendo fornito in ingresso le 4 sorgenti neutroniche monoenergetiche di 1 keV, 10 keV, 100 keV e 500 keV.

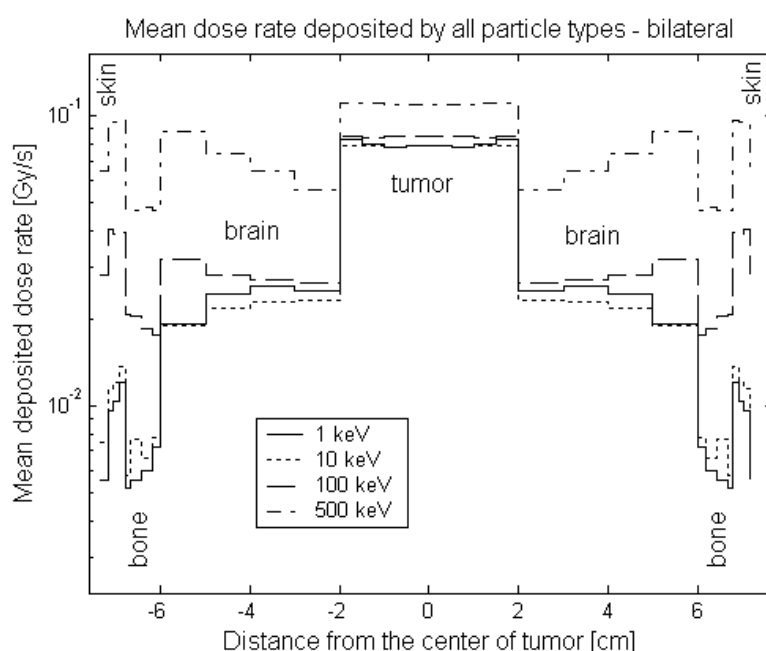


Fig. 11.6 – Tasso di dose depositata (Gy/s) in funzione della distanza dal centro del tumore nel phantom per un irraggiamento bilaterale nel caso di quattro sorgenti monoenergetiche [180].

Come si può vedere è possibile valutare nei vari casi il rapporto di dose tra tumore e tessuto sano per dedurre che in range più favorevole per l'energia si pone tra gli 1 e 10 keV. Vengono così confermati i risultati già ottenuti al capitolo 4.2.

La figura 11.7 riporta l'analogo confronto tra il dispositivo D-T proposto ed il reattore finlandese TRIGA FiR1. Si può notare come i tassi di dose, risultanti sia dagli elettroni, che

dai fotoni danno luogo ad un contributo significativo nella zona bersaglio, grazie alla termalizzazione del flusso di neutroni [5, 6].

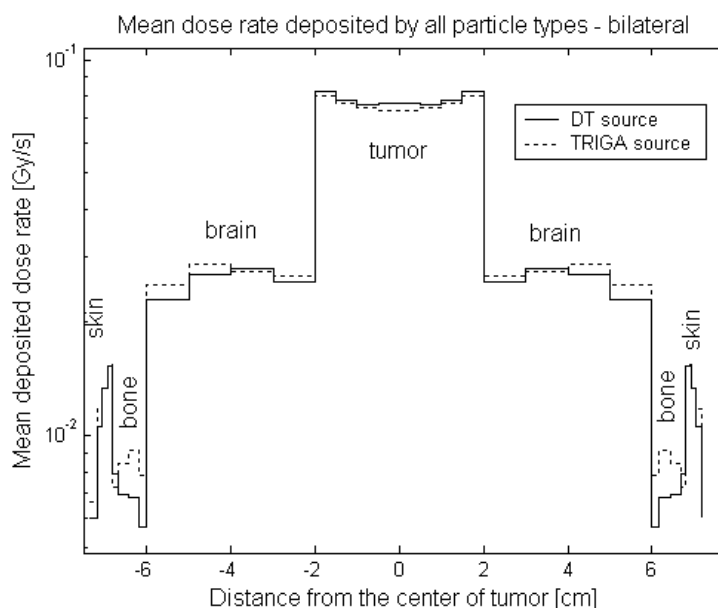


Fig. 11.7 – Tasso di dose depositata (Gy/s) in funzione della distanza dal centro del tumore nel phantom per un irraggiamento bilaterale nel caso del dispositivo D-T proposto e nel caso del reattore finlandese TRIGA FiR1 [180].

Nelle figure 11.6 e 11.7 sono confrontati i tassi di dose depositata da tutti i tipi di particelle, così come calcolati da MCNP, senza applicazione di alcun fattore di qualità. Per poter attribuire un fattore di qualità alle singole componenti della radiazione ionizzante, e particolarmente per gli elettroni Auger, si rende necessario, come già detto, effettuare una analisi nanodosimetrica. Solo tenendo conto dell'efficacia biologica dei singoli tipi di radiazione è possibile effettuare una valutazione completa della terapia in esame.

Capitolo 12 - Calcoli di nanodosimetria

12.1. Valutazione della lineal energy e dell'RBE

Nella terapia per cattura neutronica con il gadolinio, una volta rispettate le condizioni di non danneggiamento del paziente, bisogna valutare quali sono le dosi somministrate al tumore, per valutare l'efficienza terapeutica del trattamento. Si tratta di una fase dove, date le caratteristiche del tipo di radiazione che si intende sfruttare, è direttamente interessata la nanodosimetria. Infatti, come già visto, l'efficacia biologica relativa degli elettroni Auger può assumere valori elevati se l'atomo che li emette risulta essere legato al DNA.

Si è già visto che per i calcoli di micro e nanodosimetria uno dei metodi di più accessibile acquisizione è l'utilizzo del concetto di **energia lineare** (*lineal energy*), definita come il rapporto tra l'energia impartita nella regione di interesse (che può avere le dimensioni di una cellula, del nucleo o di una molecola) e la corda media della stessa zona. Questa grandezza è stata utilizzata per valutare, secondo la metodologia attualmente codificata [268], l'efficacia biologica relativa necessaria per determinare la dose biologica, avendo valutato la dose fisica.

La determinazione dell'energia lineare, e quindi dell'RBE, è stata effettuata utilizzando il codice PENELOPE, disponibile attualmente nella versione PENELOPE 2006. Tale codice fornisce i dati relativi al percorso degli elettroni con energie superiori a 50 eV, che è un notevole *improvement* rispetto alle prestazioni dei codici Montecarlo di uso corrente (MCNP5 [208] ed MCNPX [207] arrivano ad esempio fino al limite inferiore di 1 keV).

Tuttavia PENELOPE presenta alcune limitazioni: in primo luogo il fatto che esso segue sempre gli elettroni condensando in eventi unici più interazioni (anziché seguire gli scattering singolarmente); in secondo luogo il fatto che anche a detta degli stessi autori al di sotto delle energie dei legami molecolari, esso fornisce dei risultati che non sono di facile interpretazione e presentano un elevato grado di incertezza.

Nonostante tali limitazioni il codice rappresenta comunque un'ottima approssimazione, sia in considerazione del limite energetico inferiore per gli elettroni, che è pari a 50 eV, sia del fatto che per gli elettroni gli effetti a livello nanodosimetrico possono essere studiati utilizzando le stesse tecniche della microdosimetria in quanto non vi sono rilevanti fenomeni di dislocazione atomica, di reazioni nucleari e di influenza all'interno del volume di interesse da parte di radiazioni che lo sfiorano, che determinano, nel caso di altri tipi di radiazioni, la non validità del modello microdosimetrico quando si analizzano bersagli su scala nanodosimetrica.

Il codice PENELOPE, che comunque è in fase evolutiva, è stato reso operativo ed adattato al caso in studio (in appendice 5 le subroutines modificate). Esso è stato utilizzato per tutte le analisi di microdosimetria sugli elettroni. In particolare la molecola di DNA è stata descritta in due diverse modalità:

- a) modellandola come una sfera di 3 nm di diametro circondata da acqua (è il riferimento classico normalmente usato per analisi a livello microdosimetrico),
- b) modellandola come un cilindro (in considerazione del fatto che la molecola di DNA se distesa può essere assimilata ad un cilindro molto lungo) al quale è stato assegnato un diametro di 3 nm ed una altezza di 5 nm (fig. 12.1).

Poiché il valore della lineal energy dipende dalla posizione reciproca dell'atomo di Gd e della struttura del DNA, si è ritenuto opportuno analizzare tale dipendenza. Si è quindi posizionato in vari modi il ^{157}Gd , considerando tre situazioni rappresentative:

- 1) La situazione in cui l'atomo di Gd risulta completamente legato al DNA è stata rappresentata ponendo la sorgente degli elettroni IC ed Auger al centro del modello di DNA, cioè al centro della sfera o del cilindro.
- 2) La situazione in cui l'atomo di Gd risulta parzialmente legato al DNA è stata rappresentata ponendo la sorgente degli elettroni IC ed Auger sulla superficie del modello di DNA (cioè sulla superficie della sfera nel caso di schematizzazione sferica e sulla superficie laterale sul piano mediano del cilindro nel caso della schematizzazione cilindrica).
- 3) La situazione in cui l'atomo di Gd risulta non legato al DNA è stata analizzata ponendo la sorgente degli elettroni IC ed Auger sul piano mediano del modello ad una distanza dalla superficie pari al raggio della sfera o del cilindro.

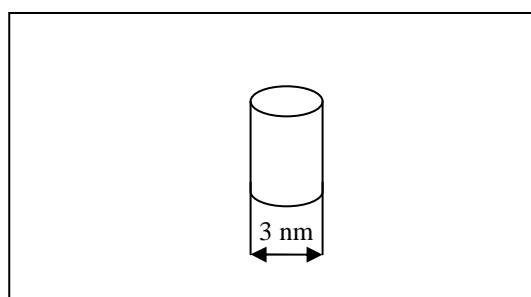


Fig. 12.1 – Modello di frammento di DNA schematizzato in geometria cilindrica

In ognuna delle tre situazioni è stato considerato come spettro della sorgente di elettroni quello calcolato al capitolo 6.

Nelle figure da 12.2 a 12.4 sono riportati gli spettri nanodosimetrici ottenuti con PENELOPE in geometria sferica al variare della localizzazione della sorgente degli elettroni all'interno o all'esterno della sfera simulante il DNA (volume bersaglio).

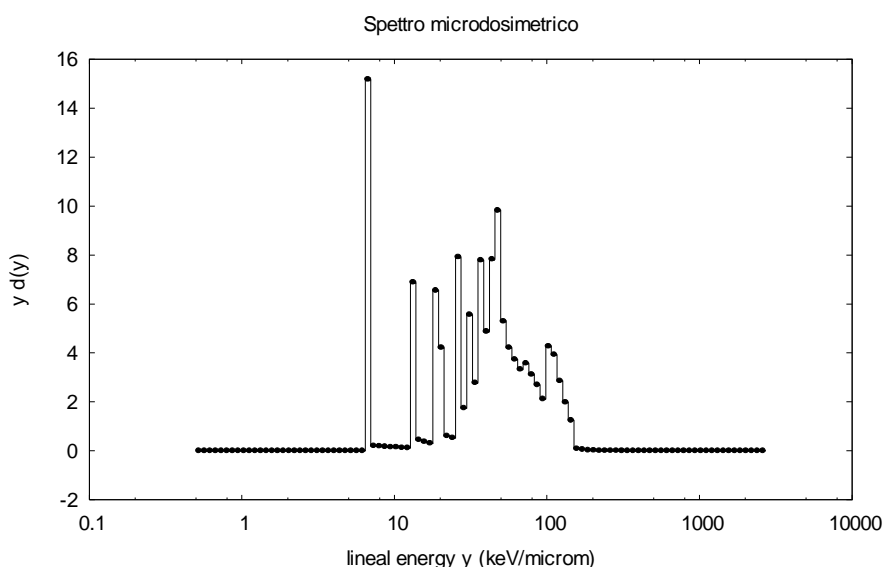


Fig. 12.2 - Spettro nanodosimetrico ottenuto posizionando il ^{157}Gd al centro della sfera bersaglio

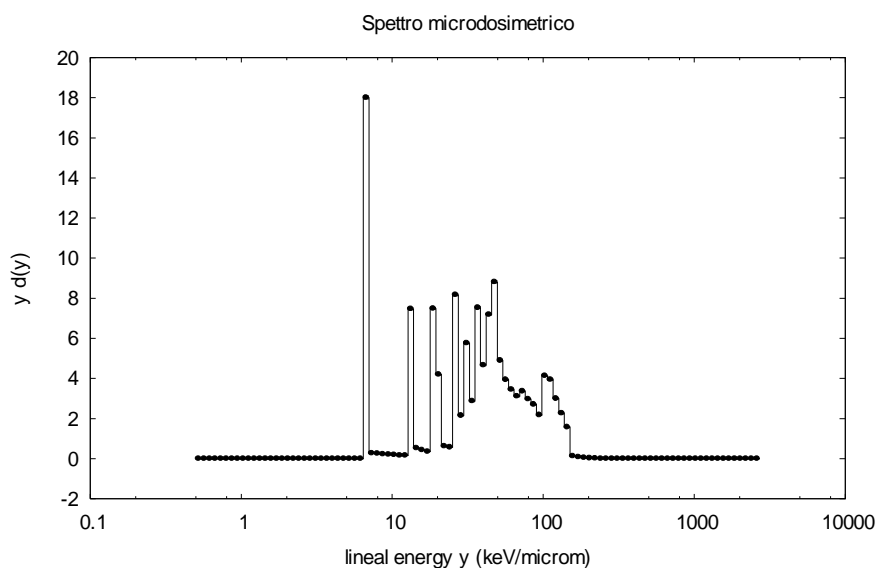


Fig. 12.3 - Spettro nanodosimetrico ottenuto posizionando il ^{157}Gd sulla superficie della sfera bersaglio

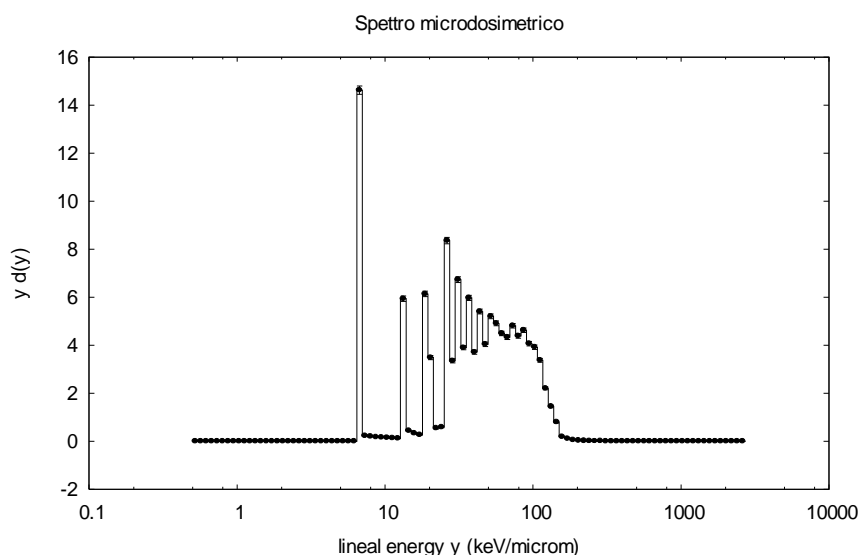


Fig. 12.4 - Spettro nanodosimetrico ottenuto posizionando il ^{157}Gd esternamente nelle vicinanze della sfera bersaglio

Applicando la metodologia utilizzata [268], il valore dell'RBE da attribuire agli elettroni risulta essere legato al valore medio della lineal energy (y), ottenuto come uscita del codice PENELOPE. La RBE viene ottenuta utilizzando y tramite la formula:

$$\text{RBE}(y) = (a_1/y)[1 - \exp(-a_2 y^2 - a_3 y^3)]$$

dove le a_i sono delle costanti: $a_1 = 5510 \text{ keV } \mu\text{m}^{-1}$, $a_2 = 5 \times 10^{-5} \mu\text{m}^2 \text{ keV}^{-2}$ ed $a_3 = 2 \times 10^{-7} \mu\text{m}^3 \text{ keV}^{-3}$.

I valori ottenuti in geometria sferica sono riassunti nella tabella 12.1.

POSIZIONE del Gd	Energia media rilasciata nel DNA per elettrone sorgente (eV)	Energia media rilasciata nel DNA per singola cattura neutronica (eV)	Lineal energy media (y) (keV/μm)	RBE associato secondo ICRU 40 (Q)
Al centro della sfera	62,205	314,9	31,10	9,42
Sulla superficie della sfera	30,723	155,5	15,36	4,46
Adiacente ma all'esterno della sfera	4,26	21,56	2,13	1,0

Tab. 12.1 – Valori di RBE da attribuire agli elettroni in funzione della posizione dell'atomo di gadolinio all'interno o all'esterno della sfera bersaglio, calcolati in geometria sferica

La tabella 12.2 riporta i risultati dell'analoga analisi effettuata in geometria cilindrica.

POSIZIONE del Gd	Energia media rilasciata nel DNA per elettrone sorgente (eV)	Energia media rilasciata nel DNA per singola cattura neutronica (eV)	Lineal energy media (y) (keV/μm)	RBE associato secondo ICRU 40 (Q)
Al centro del cilindro	75,192	380,6	32,55	12,563
Sulla superficie del cilindro	40,560	205,3	17,56	5,97
Adiacente ma all'esterno del cilindro	11,493	58,17	4,97	1,46

Tab. 12.2 – Valori di RBE da attribuire agli elettroni in funzione della posizione dell'atomo di gadolinio all'interno o all'esterno del cilindro bersaglio, calcolati in geometria cilindrica

Il valore dell'RBE risulta essere quindi maggiore di 1 se l'atomo di gadolinio è legato al DNA (all'interno della molecola di DNA stessa, o quantomeno sulla superficie). Nella pratica si dovrà determinare l'RBE specifico da attribuire agli elettroni, valore che dipende sia dalla particolare molecola veicolante il gadolinio, sia dal particolare tessuto. Il valore è cioè determinato dal fatto che la molecola per quel tipo di tessuto si fissi nel DNA oppure no. L'obiettivo ideale da raggiungere è quello di realizzare una molecola che si fissi solamente nel DNA dei tessuti di tipo tumorale. Si precisa inoltre che l'RBE da attribuire agli elettroni nei vari tessuti non dipende dalla maggiore o minore concentrazione del gadolinio in tali tessuti, ma solo dalla percentuale di atomi di gadolinio che si lega al DNA, valore che può essere diverso per tessuti diversi.

12.2. Determinazione della quantità di gadolinio ai fini dell'efficacia della terapia

L'RBE viene determinato a partire dalla lineal energy media legata al valore riportato nella seconda colonna (energia media rilasciata nel DNA per elettrone sorgente). E' importante anche considerare il valore riportato nella terza colonna (energia media rilasciata nel DNA per singola cattura neutronica), ricavato considerando che per ogni evento di cattura neutronica da parte del gadolinio 157 vengono emessi in media 5,06 elettroni (considerando sia quelli di conversione, sia gli Auger). Questo numero consente di valutare la probabilità che si verifichi una rottura doppia nel DNA. La figura 12.5 riporta i risultati di uno studio di Nikjoo ed altri [343] sul decadimento di ¹²⁵I (di tipo β-), nel quale sono state determinate le probabilità di avere rotture singole e doppie nel DNA in funzione dell'energia depositata in esso dagli elettroni. La minima energia per avere SSB è di 20 eV mentre la minima energia per avere DSB è di 50 eV. Dallo studio risulterebbe pertanto che ad una energia di 380 eV rilasciata nel DNA dagli elettroni corrisponde una probabilità del 75% di avere rotture doppie ed una probabilità del 100% di avere due rotture singole.

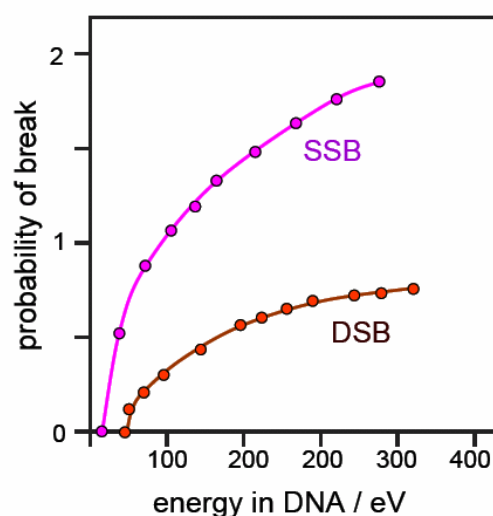


Fig. 12.5 – Probabilità di avere rotture singole (SSB) e doppie (DSB) nel DNA in funzione dell'energia in esso depositata dagli elettroni [343].

I risultati consentono anche di determinare in modo approssimativo la minima quantità necessaria di Gd affinché si abbia una terapia efficace. Infatti assumendo che per avere la morte certa di una cellula siano necessarie circa 50 DSB in quella cellula e tenendo conto che per avere una probabilità del 100% di avere una DSB occorre un deposito di energia nel DNA di 500 eV, si ricava che occorrono circa 25 keV di energia depositata nel nucleo di una cellula (corrispondenti a circa 65 reazioni di cattura da parte del gadolinio ^{157}Gd) per avere la certezza della morte di quella cellula. Assumendo ancora come volume cellulare medio il valore di circa $4,19 \times 10^{-9} \text{ cm}^3$ risulta a livello macroscopico un valore di 15×10^9 reazioni/ cm^3 . Nel caso si abbia a disposizione una fluenza termica di $2 \times 10^{10} \text{ n/cm}^2$, considerando una sezione d'urto macroscopica termica di 255000 barn si ottiene una densità nucleare di 3×10^{18} atomi di ^{157}Gd per centimetro cubo, pari a circa 750 ppm di gadolinio.

12.3. Analisi del deposito dell'energia nel DNA al variare dell'energia dell'elettrone emesso

Nella figura 12.6 sono riportati i risultati di una analisi effettuata con PENELOPE in geometria cilindrica, nella quale veniva determinata l'energia depositata nel DNA in funzione dell'energia di un singolo elettrone emesso da un atomo emettitore di elettroni legato al DNA. Per ottenere il grafico è stata fatta variare l'energia della sorgente (monoenergetica) posta al centro del cilindro. Il picco di assorbimento si ha per elettroni da 210 eV. Nella figura 12.7 è riportato il valore ricavato per l'efficacia biologica relativa attribuibile all'elettrone legato al DNA in funzione della sua energia.

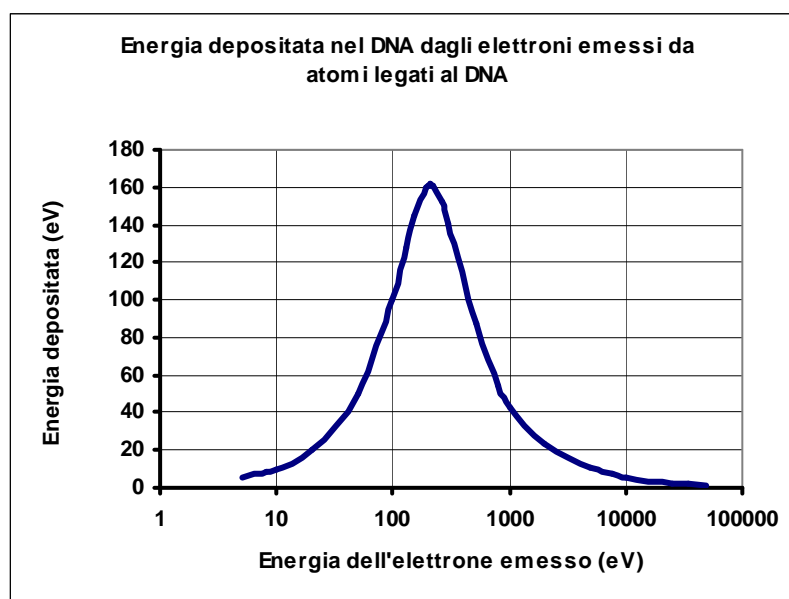


Fig. 12.6 – Andamento dell'energia depositata nel DNA da un elettrone emesso da un atomo legato al DNA, in funzione dell'energia dell'elettrone emesso, calcolato con PENELOPE

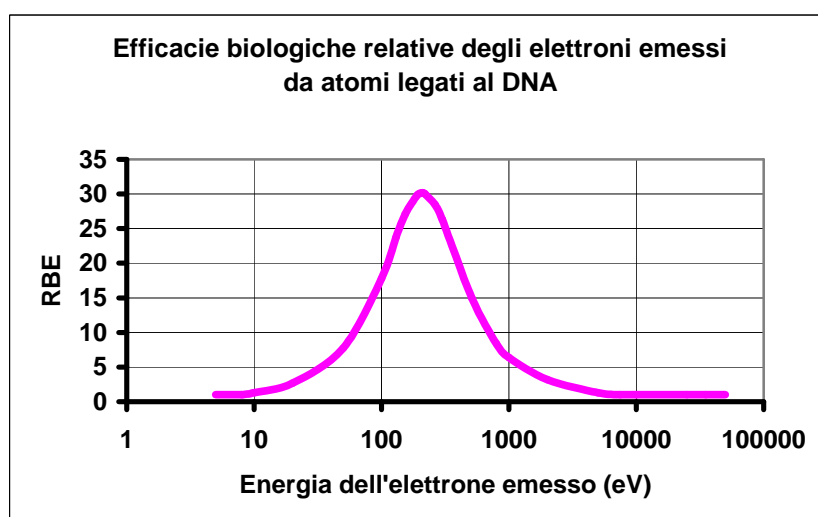


Fig. 12.7 – Andamento dell'RBE in funzione dell'energia di un elettrone emesso da un atomo emettitore di elettroni legato al DNA, calcolato con PENELOPE

Capitolo 13 - Esecuzione di simulazioni e valutazione delle dosi

13.1. Considerazioni generali

A questo punto, disponendo dei risultati dell'analisi nanodosimetrica, è possibile accoppiarla con quella macrodosimetrica. Infatti i codici Monte Carlo (nel nostro caso è stato usato il codice MCNPX [207]) sono in grado di simulare il trasporto dei neutroni e dei fotoni e di ottenere le relative dosi fisiche. Per quanto riguarda invece la dose fisica dovuta agli elettroni Auger ed IC, essa viene valutata determinando il tasso di reazione dei neutroni con il gadolinio (ottenuto sempre con MCNPX) e moltiplicandolo per l'energia media attribuita agli elettroni per ogni reazione. Infatti poiché tale energia viene rilasciata a livello locale, la dose fisica deve essere inglobata nel calcolo totale del kerma. Le dosi fisiche ottenute possono essere quindi moltiplicate per le efficacie biologiche relative (RBE) per ottenere le dosi espresse in gray equivalenti:

$$HT = D_{rec} \times RBE_{rec} + D_{ph} \times RBE_{ph} + D_{el} \times RBE_{el} + D_p \times RBE_p$$

dove, secondo la consuetudine, RBE_{rec} (relativo al "proton recoil", principale meccanismo di rilascio di dose da parte dei neutroni termici) e RBE_p (relativo alla reazione $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$, principale meccanismo di rilascio di energia da parte dei neutroni veloci) valgono entrambi 3,2; RBE_{ph} (per i fotoni) vale 1; RBE_{el} (per gli elettroni Auger) ha un valore che dipende, come si è detto, dalla internalizzazione del Gd nel nucleo.

Sono stati esaminati due casi, ipotizzati in base alle più recenti ipotesi scientifiche, già illustrate in precedenza. Descriviamo ora i due casi.

13.2. Caso A (distribuzione del Gd usando il Gd-DTPA; caso "realistico")

Questa situazione è relativa all'utilizzo di un comune mezzo di contrasto per MRI, per il quale comunque non si è completamente sicuri dei valori di RBE da attribuire agli elettroni in quanto non si è certi che il gadolinio sia effettivamente sempre presente in tutti i nuclei dei tessuti tumorali. Pertanto i risultati sono indubbiamente approssimati per eccesso.

Si è ipotizzato, sulla base dei dati disponibili in letteratura riguardo il Gd-DTPA, di fare riferimento ad una situazione che si ritiene realistica (700 ppm di ^{157}Gd nel tumore e 30 ppm nel tessuto cerebrale sano). In concordanza con quanto da noi valutato si è attribuito in questo caso il valore di 9,42 all' RBE_{el} per gli elettroni Auger nel tumore ed 1 negli altri tessuti. Il modello anatomico adottato è stato una testa di Snyder esposta ad un flusso di $10^9 \text{ n}/(\text{cm}^2 \text{ s})$ derivato da sorgente DT. I risultati sono illustrati nelle figure seguenti. In fig. 13.1 è illustrato il profilo di dose in caso di irraggiamento monolaterale (ci si è limitati a una durata del trattamento di 30 minuti, per non superare i limiti deterministici di dose ai tessuti sani. Si è inoltre supposto che i valori delle concentrazioni di gadolinio rimangano costanti per tutta la durata del trattamento, ipotesi anche questa che conduce a risultati approssimati per eccesso.

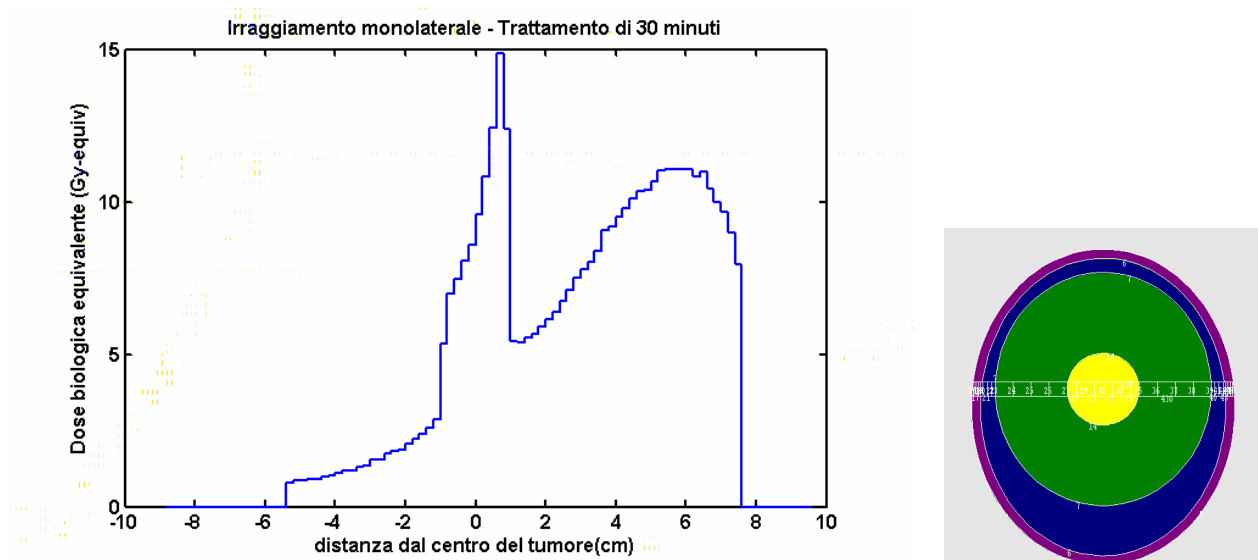


Fig. 13.1 - Esempio di irraggiamento monolaterale di un tumore situato al centro del cranio
Durata dell'irraggiamento 30 minuti. I neutroni provengono dalla destra.
A sinistra la distribuzione della dose biologica individuando la zona del tumore.
A destra è indicato lo schema della sezione della testa di Snyder,

Nella figura 13.2 è riportato il profilo di dose risultante in caso di irraggiamento di tipo bilaterale. Si è qui ipotizzato di irraggiare per 30 minuti da un lato e per 30 minuti dal lato opposto, con una durata complessiva di 60 minuti, nel corso della quale si è assunta sempre costante la distribuzione del gadolinio.

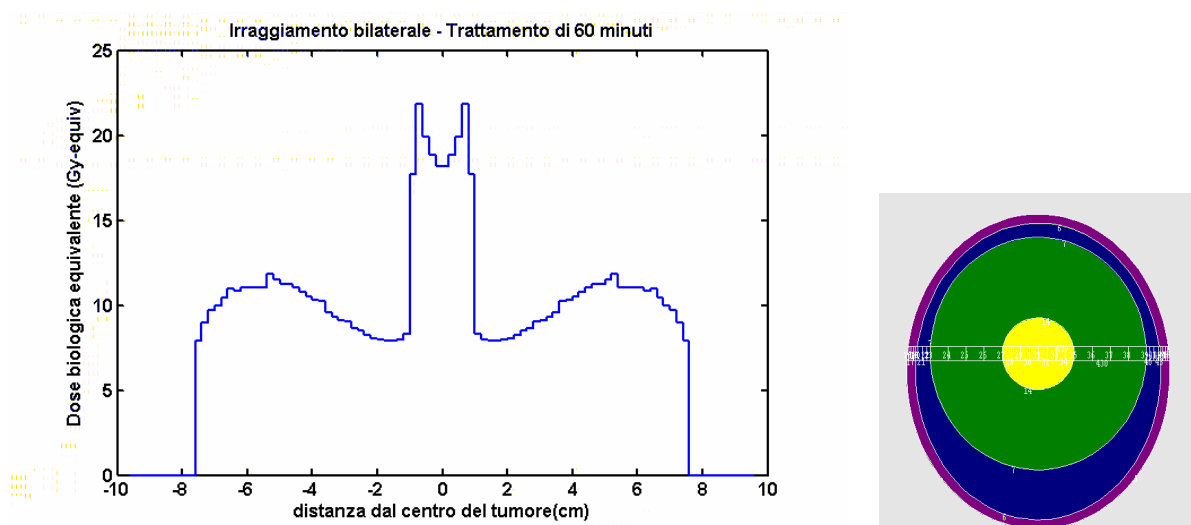


Fig. 13.2 - Esempio di irraggiamento bilaterale di un tumore situato al centro del cranio
Durata dell'irraggiamento un'ora (30 minuti per lato).
A sinistra la distribuzione della dose biologica individuando la zona del tumore.
A destra è indicato lo schema della sezione della testa di Snyder,

13.3. Caso B (Uso del "motexafin gadolinium"; Gd presente solo nel tumore,)

Come già detto, la prof.ssa De Stasio ha dimostrato che il "motexafin gadolinium" non solo si fissa completamente nel nucleo delle cellule tumorali e vi rimane, mentre viene eliminato dal metabolismo dagli altri organi. E' questo un caso, se confermato, estremamente favorevole. Poiché il gadolinio si fissa nel DNA l'attribuzione di un RBE di 9,42 è, a differenza del caso A, completamente giustificata.

Nelle figure 13.3 e 13.4 sono riportati i valore di dose biologica relativi all'irraggiamento monolaterale (che ora può essere esteso a 60 minuti) e bilaterale. Si noti che l'assenza del gadolinio nel tessuto sano consente di aumentare il tempo di irraggiamento, e che l'ipotesi che la quantità di gadolinio rimanga costante nel tempo è realistica.

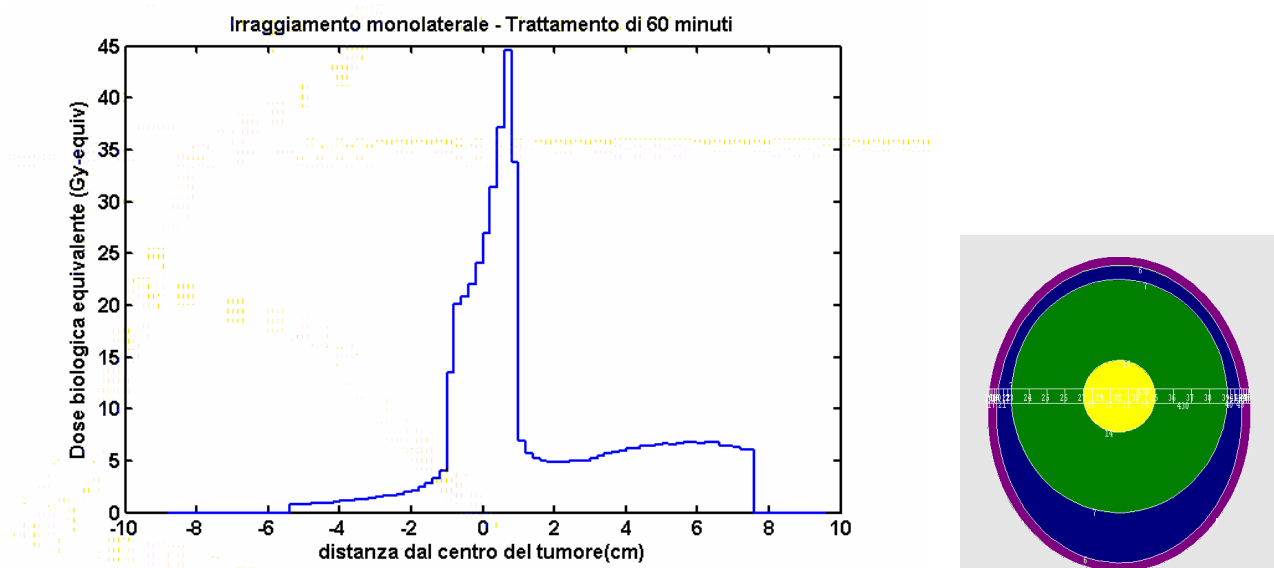


Fig. 13.3 - Esempio di irraggiamento monolaterale di un tumore situato al centro del cranio
Durata dell'irraggiamento un'ora. I neutroni provengono dalla destra
A sinistra la distribuzione della dose biologica individuando la zona del tumore.
A destra è indicato lo schema della sezione della testa di Snyder,

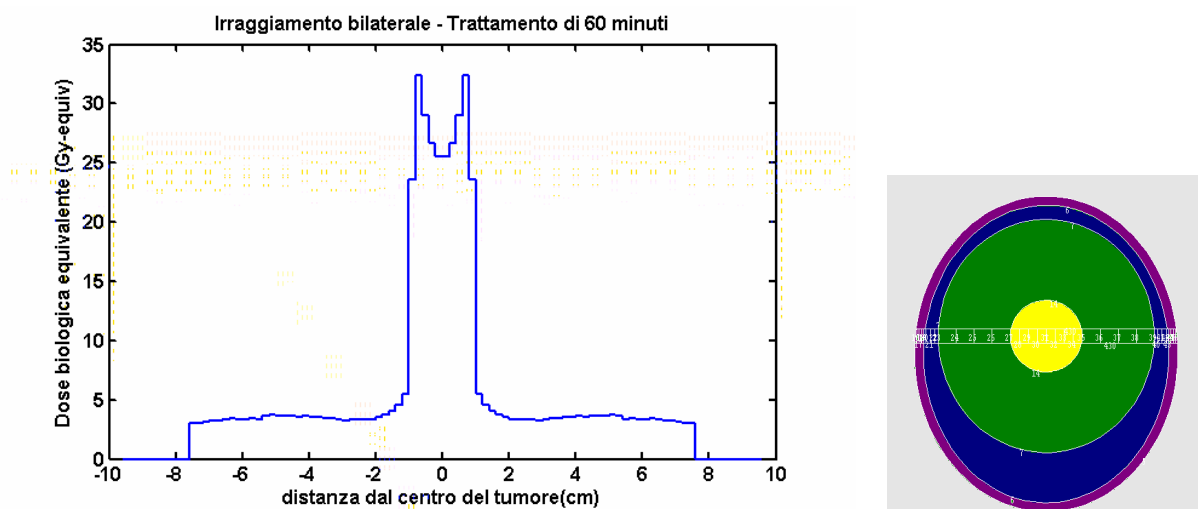


Fig. 13.4 - Esempio di irraggiamento bilaterale di un tumore situato al centro del cranio
Durata dell'irraggiamento un'ora (30 minuti per lato).
A sinistra la distribuzione della dose biologica individuando la zona del tumore.
A destra è indicato lo schema della sezione della testa di Snyder,

Nella figura 13.5 è riportato l'andamento del Therapeutic Ratio (TR), calcolato per irraggiamento monolaterale, ipotizzando un tumore di dimensioni molto piccole (assunto come puntiforme per non modificare lo spettro nelle zone normali) e facendo variare la sua profondità all'interno della testa. Si è assunta anche qui la presenza del *motexafin gadolinium* solo nel tumore con un valore del RBE di 9,42 per gli elettroni da conversione ed Auger. Il TR è stato determinato dividendo la dose calcolata in corrispondenza del tumore per il massimo valore di dose in corrispondenza del tessuto sano. Sono state considerate tre situazioni: 100, 400 e 700 ppm di ^{157}Gd (corrispondenti rispettivamente ad

una concentrazione di circa 650, 2600 e 4500 ppm di gadolinio nella sua composizione naturale).

Valori del TR al variare della profondità del tumore

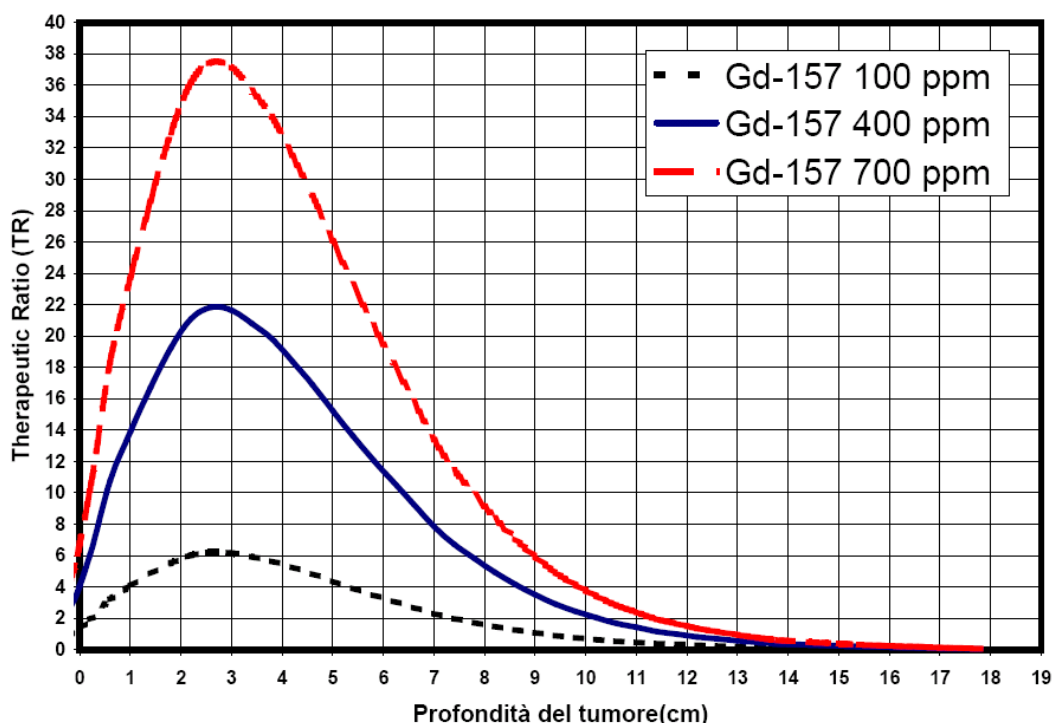


Fig. 13.5 – Andamento del Therapeutic Ratio (TR) con la profondità del tumore per tre diverse concentrazioni di gadolinio (*motexafin gadolinium* presente solamente nel tumore)

Dalla figura 13.5 è possibile ricavare, per le diverse concentrazioni di gadolinio, il valore della Advantage Depth (AD), cioè della profondità per la quale $TR = 1$, e della Therapeutic Depth (TD), cioè della profondità per la quale $TR = 2$. Con 700 ppm di si ricava $AD = 13$ cm e $TD = 11$ cm.

13.4. Caso C (Caso B con irraggiamento stereotattico)

Nella terapia per irraggiamento, fin da quando essa era solo roentgenterapia, è sempre stato importante cercare ogni mezzo per minimizzare la dose al tessuto sano, massimizzando quella al tumore. Uno dei sistemi adottati era quello di usare irraggiamenti denominati "stereotattici". La tecnica consiste nel far ruotare la sorgente oppure il paziente intorno ad un asse passante per il tumore. In questo caso si ottiene l'effetto che il tumore è continuamente soggetto ad irraggiamento, mentre i tessuti sani lo sono in misura minore.

Mantenendo come agente di GdNCT sempre il "motexafin gadolinium" (caso B) che come si è visto è più efficace rispetto al caso A, si è effettuato il calcolo usando una modalità di irraggiamento stereotattico, cioè facendo ruotare il paziente posto su un apposita poltrona. I risultati sono illustrati in figura 13.6. Si nota soprattutto che l'irraggiamento può esteso anche a tempi molto lunghi (nella figura è illustrato il risultato di un calcolo di due ore), rimanendo nei tessuti sani al di sotto dei valori consentiti.

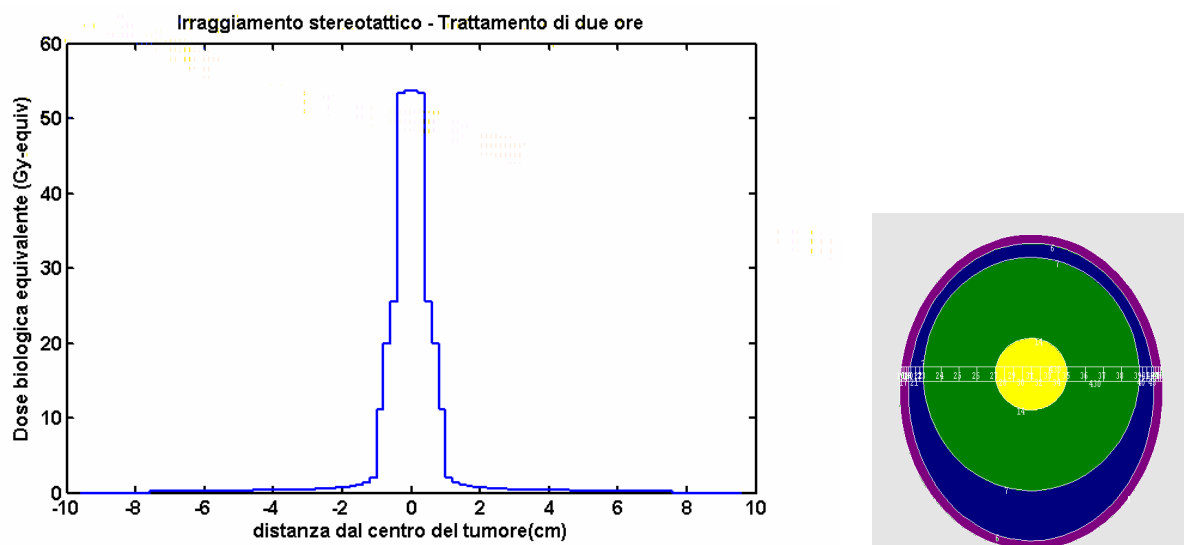


Fig. 13.6 - Esempio di irraggiamento stereotattico di un tumore situato al centro del cranio caricato con "motexafin gadolinium" (l'asse verticale del cranio è anche l'asse di rotazione).

A sinistra la distribuzione della dose biologica individuando la zona del tumore.

A destra è indicato lo schema della sezione della testa di Snyder,

Capitolo 14 - Conclusioni e possibili sviluppi futuri

14.1. Conclusioni

L'attività finora svolta e descritta nei capitoli precedenti della tesi ha condotto a delle conclusioni che sembrano essere positive, anche in confronto con quanto riscontrabile in letteratura.

Si sono analizzati i numerosi problemi che caratterizzano la GdNCT, e si è messo a punto un sistema di calcolo che consente di poter determinare le dosi al tumore e al tessuto sano e quindi la prevedibile efficacia terapeutica del sistema.

Infine, utilizzando insieme il "motexafin gadolinium" come farmaco e la tecnica stereotattica in fase di irraggiamento, sembra che, per il caso esaminato, la terapia GdNCT possa condurre a risultati molto efficaci.

Sono stati sviluppati alcuni aspetti originali quali:

- la compilazione e l'analisi critica di una estesa bibliografia sull'argomento (circa 500 voci) necessaria per indirizzare l'attività di ricerca;
- i risultati di tale lavoro hanno permesso di definire lo stato dell'arte della ricerca e soprattutto di confermare la bassa tossicità dei composti di gadolinio passibili di utilizzo;
- la determinazione, in forma tabellare, attraverso opportuni calcoli, dello spettro di emissione degli elettroni Auger, non esistente in letteratura;
- l'individuazione, la definizione ed il controllo di un recentissimo programma di calcolo (PENELOPE) adatto a seguire gli elettroni anche alle basse energie caratteristiche di questa terapia;
- l'utilizzo della nanodosimetria per analizzare fenomeni a livello del DNA della cellula tumorale, in particolare attraverso l'uso personalizzato del programma PENELOPE tramite l'adattamento originale di apposite subroutines;
- l'esecuzione di simulazioni della terapia allo scopo di valutare le dosi, a livello macroscopico, al tumore ed ai tessuti sani, determinando anche alcune tipiche "figure di merito".

In conclusione, il sistema prospettato, usando insieme il "motexafin gadolinium" e la tecnica stereotattica potrebbe rappresentare una soluzione al problema che merita solo una ulteriore verifica sperimentale.

Attraverso la continua ricerca bibliografica in campo internazionale è stato recentemente acquisita la notizia che il ricercatore che ha, a suo tempo, addirittura brevettato la GdNCT classica (Prof.ssa Gelsomina De Stasio [240]), ha sviluppato un altro tipo di terapia che utilizza il gadolinio irraggiato con luce di sincrotrone. Tale sistema denominato GdSSR (Gadolinium Stereotactic Synchrotron Radiation Therapy) è stato anch'esso brevettato dalla stessa De Stasio il 27 settembre 2007 [247]. Tutto ciò, unito alla circostanza che il gadolinio presenta un picco di assorbimento per i fotoni a 51 keV, rende l'effetto della radiazione altamente selettivo. L'impiego, inoltre, di una tecnica stereotattica che massimizza l'effetto sul tumore e riduce la dose ai tessuti sani, accresce l'efficacia della terapia, consentendo la distruzione del tumore senza sensibili danni collaterali. Tale sistema è descritto in maniera più approfondita in appendice 6.

Gli studi finora svolti potrebbero sembrare superati dalla introduzione della GdSSR, se questo nuovo sistema, alla prova dei fatti, dimostrerà di possedere le eccezionali qualità prospettate. Comunque, anche in questo caso, l'attività svolta e documentata nella tesi risulta ugualmente utile in quanto sono stati esaminati:

- i vari tipi di composti del Gd di possibile impiego e la loro eventuale tossicità;
- la biodistribuzione di tali composti
- il metodo di calcolo dello spettro di emissione elettronica
- la messa a punto di codici di calcolo nanodosimetrici per elettroni

In particolare l'analisi della distribuzione del gadolinio nel tumore e nel tessuto sano è comune ai due metodi e rappresenta un passaggio indispensabile per entrambe le terapie.

14.2. Prospettive future

Come già detto, l'attività dovrebbe essere completata con verifiche sperimentali. Sono in corso accordi con i ricercatori dell'IFC-CNR per effettuare tali studi, volti a determinare nei topi il diverso accumulo tra cellule tumorali e cellule sane del Gd somministrato in varie forme chimiche. Parimenti è necessario avere una conferma sperimentale del legame del Gd con il DNA all'interno delle cellule tumorali. L'IFC si è dichiarato disposto ad effettuare tali analisi in presenza di un finanziamento adeguato da definire, che per ora manca. Si spera di poter ottenere almeno parte di tale somma dal PRIN attualmente proposto al ministero. Pertanto la ricerca potrebbe essere proseguita per sviluppare una successiva fase.

APPENDICI

Appendice 1 – Schede informative sui farmaci

A1.1. Scheda informativa su Magnevist® (Schering)

02.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contiene: 469 mg del sale dimegluminico dell'acido gadopentetico.

03.0 FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per via endovenosa pronta all'uso.

04.0 INFORMAZIONI CLINICHE

04.1 Indicazioni terapeutiche

Risonanza magnetica a livello cerebrale e spinale

In particolare:

per la dimostrazione dei tumori e per la diagnosi differenziale nel sospetto di meningioma, neurinoma (acustico), tumori infiltranti (es. glioma) e metastasi; per la dimostrazione di tumori di piccole dimensioni e/o isointensi; nel sospetto di recidive dopo intervento chirurgico o radioterapia; per la dimostrazione differenziata di forme neoplastiche rare quali emangioblastomi, ependimomi e adenomi ipofisari di piccole dimensioni; per la più accurata determinazione della diffusione di tumori di origine non cerebrale. Inoltre nella risonanza magnetica a livello spinale: per la differenziazione dei tumori intra ed extra-midollari; per la dimostrazione di elementi neoplastici solidi nella siringomielia accertata; per la determinazione della diffusione intramidollare di neoplasie.

Risonanza magnetica a livello corporeo, compresa la regione orecchio-naso-gola, lo spazio toracico ed addominale, la mammella, la pelvi e l'apparato locomotore attivo e passivo

In particolare, Magnevist permette di ottenere l'informazione diagnostica:

per la dimostrazione o esclusione di tumori, infiammazioni e lesioni vascolari; per la determinazione della diffusione e demarcazione di tali lesioni; per la differenziazione della struttura interna delle lesioni; per la valutazione della situazione circolatoria dei tessuti normali e dei tessuti patologicamente alterati; per la differenziazione del tessuto tumorale e cicatriziale dopo terapia; per il riconoscimento del prolusso del disco recidivante dopo intervento chirurgico; per la valutazione semiquantitativa della funzionalità renale combinata con la diagnosi anatomica dell'organo.

04.2 Posologia e modo di somministrazione

Informazioni generali

Il paziente deve essere digiuno da almeno due ore prima dell'esame.

La dose richiesta è somministrata per via endovenosa, anche con iniezione a bolo.

Il miglioramento del contrasto può iniziare ad evidenziarsi immediatamente dopo.

Il contrasto ottimale si osserva in genere entro un periodo di circa 45 minuti dall'iniezione di Magnevist.

Dove possibile, la somministrazione dell'agente di contrasto deve avvenire con il paziente in decubito orizzontale; al termine dell'iniezione, il paziente dovrebbe essere tenuto in osservazione per almeno mezz'ora.

Magnevist non dovrebbe essere aspirato nella siringa fino al momento immediatamente precedente l'uso.

Qualsiasi quantitativo di agente di contrasto non utilizzato nel corso dell'indagine deve essere scartato.

Le sequenze T1 pesate risultano le più idonee all'ottenimento di un miglior effetto contrastografico nel corso di un esame eseguito con l'impiego di Magnevist.

Le raccomandazioni per l'uso di Magnevist si applicano indipendentemente dall'intensità di campo del magnete per valori compresi tra 0,14 Tesla e 1,5 Tesla.

Uso delle siringhe pre-riempite

Le siringhe pre-riempite devono essere estratte dalla confezione e preparate per l'iniezione solo immediatamente prima dell'esame. Qualsiasi quantitativo di agente di contrasto non utilizzato nel corso dell'indagine deve essere scartato.

Uso della confezione da 100 ml

Il mezzo di contrasto deve essere somministrato tramite un iniettore automatico, il cui impiego è proibito nei neonati e nei bambini piccoli (si veda il punto "Sovradosaggio").

Il tubo di raccordo dall'iniettore al paziente deve essere sostituito dopo ogni esame in quanto contaminato da sangue. Qualsiasi quantitativo di soluzione di mezzo di contrasto rimasta nel flacone, così come i tubi di raccordo e tutte le parti monouso dell'iniettore, devono essere scartati alla fine della giornata in cui sono

stati impiegati.

Ogni ulteriore istruzione fornita dal produttore dell'apparecchiatura dovrà essere inoltre rispettata.

Indagine a livello cerebrospinale

Le seguenti direttive riguardanti il dosaggio sono applicabili agli adulti e bambini (inclusi i neonati ed i bambini piccoli).

Generalmente una dose di 0,2 ml di Magnevist per kg di peso corporeo è sufficiente per ottenere una buona opacizzazione e per rispondere al quesito diagnostico.

Se vi fosse ancora il forte sospetto della presenza di una lesione pur dopo un reperto RM negativo, un'ulteriore iniezione della stessa dose iniziale o, negli adulti, anche di 0,4 ml di Magnevist per kg di peso corporeo entro 30 minuti, seguita immediatamente da un'altra indagine RM, può aumentare la resa diagnostica dell'esame.

Per l'esclusione di metastasi o recidive tumorali negli adulti, la somministrazione di 0,6 ml di Magnevist per kg di peso corporeo offre spesso una maggiore definizione diagnostica.

Indagine a livello corporeo

Le seguenti direttive riguardanti il dosaggio sono applicabili agli adulti e bambini. L'esperienza nell'indagine a livello corporeo nei bambini di età inferiore ai due anni di età è limitata.

Generalmente la somministrazione di 0,2 ml di Magnevist per kg di peso corporeo è sufficiente per ottenere una buona opacizzazione e per rispondere al quesito diagnostico.

In casi particolari, ad es. in presenza di lesioni scarsamente vascolarizzate e/o di uno spazio extracellulare ridotto, potrebbe rivelarsi più utile la somministrazione di 0,4 ml di Magnevist per kg di peso corporeo per ottenere un adeguato effetto di contrasto specialmente con impiego di sequenze di ripresa non eccessivamente pesate in T1.

Nella necessità di escludere una lesione o una recidiva di tumore nell'adulto, la somministrazione di 0,6 ml di Magnevist per kg di peso corporeo può offrire una più elevata definizione diagnostica.

04.3 Controindicazioni

Non sono note finora controindicazioni assolute all'impiego di Magnevist.

Generalmente controindicato in gravidanza e durante l'allattamento.

04.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

L'impiego di Magnevist nei pazienti con predisposizione allergica deve essere valutato attentamente sotto il profilo del rapporto rischio/beneficio, in quanto in tali soggetti l'incidenza di reazioni di ipersensibilità è più frequente.

Nei soggetti con grave insufficienza renale, i benefici devono essere attentamente valutati rispetto ai rischi dal momento che l'eliminazione dell'agente di contrasto in casi del genere è prolungata.

Nessun ulteriore danno della funzione renale o altri eventi avversi attribuibili alla somministrazione dell'agente di contrasto sono stati osservati finora.

Particolarmente nei casi gravi, è tuttavia consigliabile rimuovere Magnevist dall'organismo con dialisi.

Nei neonati e nei bambini piccoli la dose necessaria deve essere somministrata a mano (si veda il punto "Sovradosaggio").

Dovranno essere adottate le usuali precauzioni seguite in corso d'esame con tomografia a risonanza magnetica, come l'esclusione di pazienti portatori di pace-maker, di clip o punti ferromagnetici.

L'uso del farmaco è limitato agli Ospedali, Cliniche, Case di Cura ed ai Centri Diagnostici specializzati dotati di apparecchiature NMR.

04.5 Interazioni

La sideremia determinata con metodi complessometrici (es. batofenantrolina) potrebbe essere ridotta nelle 24 ore successive all'indagine con Magnevist a causa della presenza di acido pentetico libero nella soluzione dell'agente di contrasto.

Valori leggermente elevati di bilirubinemia e sideremia sono stati osservati in alcuni pazienti dopo somministrazione di Magnevist. Tuttavia, essi sono ritornati ai valori basali senza alcun sintomo entro le 24 ore.

04.6 Gravidanza ed allattamento

Finora non è stata provata l'innocuità del Magnevist nelle pazienti in gravidanza. Di conseguenza, il suo impiego richiede un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio in donne gravide.

Studi negli animali hanno dimostrato che piccole quantità di Magnevist (meno dello 0,2% della dose somministrata) passano nel latte materno.

04.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Magnevist non altera la capacità di guidare e di usare le macchine.

04.8 Effetti indesiderati

Nausea e vomito ed anche reazioni di tipo allergico a livello cutaneo e delle mucose sono stati osservati occasionalmente dopo somministrazione di Magnevist.

I pazienti con predisposizione allergica possono manifestare con maggior frequenza reazioni di ipersensibilità. In rari casi possono manifestarsi reazioni di tipo anafilattoide fino allo shock.

È di decisiva importanza per un pronto intervento nell'eventualità di incidenti da mezzo di contrasto avere

familiarità con le pratiche di pronto soccorso.

Al fine di permettere contromisure immediate che devono essere prese in casi d'urgenza dovrebbero essere immediatamente disponibili farmaci appropriati e apparecchiature (per es. cannula per intubazione tracheale, apparecchiature per la respirazione artificiale).

Molto raramente, brevi sensazioni di moderato calore o dolore nel sito d'iniezione sono possibili in associazione con l'iniezione dell'agente di contrasto.

In rari casi, convulsioni sono state osservate dopo la somministrazione di Magnevist; tuttavia, una relazione causale sembra essere dubbia.

Manifestazioni transitorie di cefalea, vasodilatazione, vertigine, brividi e sincope sono state occasionalmente riferite in seguito alla somministrazione di Magnevist; una relazione causale non è stata stabilita.

In caso di somministrazione a bolo si può percepire una alterazione del gusto di breve durata.

L'iniezione paravascolare può causare dolore tissutale della durata di circa 20 minuti, a causa dell'iperosmolarità della soluzione iniettata. Non sono state osservate altre reazioni tissutali.

04.9 Sovradosaggio

Nessun segno di intossicazione secondaria a sovradosaggio è stata fino ad ora osservata o riportata nel corso dell'uso clinico. Sulla base dei risultati degli studi di tossicità acuta, il rischio di intossicazione acuta a seguito dell'uso di Magnevist negli adulti è altamente improbabile.

Quanto sopra è valido nei neonati e nei bambini piccoli solo se la dose di Magnevist specificata per questo gruppo di pazienti è iniettata a mano, escludendo l'impiego degli iniettori automatici.

Nel caso di un sovradosaggio accidentale o nei pazienti con funzionalità renale fortemente compromessa, Magnevist può essere eliminato mediante dialisi extracorporea.

05.0 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

05.1 Proprietà farmacodinamiche

Magnevist è un agente di contrasto paramagnetico per la tomografia a risonanza magnetica (RM). L'effetto di intensificazione del contrasto è mediato dal sale dimegluminico dell'acido gadopentetico, complesso dell'acido pentetico e gadolinio (Gd DTPA). Usando un'appropriata sequenza di scansioni (ad es.: la tecnica spin-echo T1 pesata) nella tomografia a risonanza magnetica protonica, lo ione gadolinio induce un accorciamento del tempo di rilassamento spin-reticolo dei nuclei eccitati causando un aumento dell'intensità del segnale e, quindi, un aumento del contrasto d'immagine di specifici tessuti.

Il gadopentetato è un composto altamente paramagnetico in grado di ridurre i tempi di rilassamento anche a basse concentrazioni. L'efficacia paramagnetica - cioè la rilassività determinata dall'influenza sul tempo di rilassamento dei protoni idrogeno in acqua, è di circa 3,8 l/mmol/sec. a pH 7 e 39 °C e dipende scarsamente dalla potenza del campo magnetico.

L'acido pentetico (DTPA) forma con lo ione paramagnetico gadolinio un complesso altamente stabile sia in vivo che in vitro (log K= 22-23). Il gadopentetato dimegluminico è un composto altamente solubile in acqua ed è estremamente idrofilo, con un coefficiente di ripartizione n-butanolo/soluzione tampone a pH 7,6 pari a circa 0,0001.

La sostanza non dimostra alcuna particolare affinità di legame con le proteine o interazione inibitoria con gli enzimi (ad. es. Na⁺ e K⁺ ATPasi miocardica). Magnevist non attiva il sistema del complemento e pertanto ha probabilmente un potenziale molto basso di indurre reazioni anafilattoidi. Non è mai stata osservata alcuna interferenza sulla funzionalità renale.

Ad elevate concentrazioni e dopo incubazione prolungata, il gadopentetato ha fatto osservare un lieve effetto sulla morfologia degli eritrociti. A seguito della somministrazione endovenosa di Magnevist nell'uomo il processo, per quanto reversibile, potrebbe causare una debole emolisi intravascolare, il che potrebbe spiegare il lieve aumento della bilirubinemia e della sideremia occasionalmente osservato nelle prime ore successive all'iniezione.

I risultati delle sperimentazioni cliniche non hanno fornito alcuna evidenza di interferenza sullo stato generale di benessere o sulla funzionalità epatica, renale o cardiovascolare.

05.2 Proprietà farmacocinetiche

Il comportamento cinetico del gadopentetato nell'organismo è simile a quello di altri composti altamente idrofili, biologicamente inerti (ad es. mannitolo o inulina).

Dopo somministrazione endovenosa il composto diffonde rapidamente negli spazi extracellulari ed è eliminato in forma immodificata per via renale per filtrazione glomerulare. La frazione eliminata per via extrarenale è estremamente ridotta. Nei 7 giorni successivi la somministrazione endovenosa di gadopentetato marcato in ratti e cani, molto meno dell'1% della dose somministrata viene rinvenuto negli altri distretti corporei.

Una concentrazione relativamente maggiore di sostanza sotto forma di complesso immodificato si ritrova nel rene. Il composto non penetra né passa la barriera ematoencefalica intatta o la barriera ematotesticolare. Le piccole quantità che oltrepassano la barriera placentare sono rapidamente eliminate dal feto.

La farmacocinetica osservata nell'uomo è di tipo dose-dipendente. Fino alla dose di 0,25 mmol di gadopentetato/kg peso corporeo (0,5 ml di Magnevist/kg), i livelli plasmatici decadono, dopo un'iniziale fase

di distribuzione della durata di pochi minuti, con un'emivita di circa 90 min., identica al tasso di eliminazione renale. Ad una dose di 0,1 mmol di gadopentetato/kg (0,2 ml di Magnevist/kg), 0,6 mmol di gadopentetato/l di plasma sono misurabili 3 minuti dopo l'iniezione e 0,24 mmol di gadopentetato/l di plasma 60 min. dall'iniezione; una media dell'83% della dose è eliminata per via renale entro 6 ore dall'iniezione. Circa il 91% della dose viene recuperata con le urine entro le prime 24 ore. Entro i 5 giorni successivi alla somministrazione la dose eliminata con le feci è inferiore all'1%. Non è dimostrabile alcuna scissione dello ione paramagnetico o degradazione metabolica.

La clearance renale del gadopentetato riferita a 1,73 m² è di circa 120 ml/min. ed è quindi comparabile a quella dell'inulina o del 51 Cr-EDTA.

Il gadopentetato è eliminato completamente per via renale anche in presenza di insufficienza renale (clearance della creatinina >20 ml/min.); l'emivita plasmatica aumenta in rapporto al grado di insufficienza renale, tuttavia non è stato osservato un aumento dell'eliminazione extrarenale.

A causa della prolungata emivita plasmatica (fino a 30 ore) in presenza di una forte compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina <20 ml/min.) il gadopentetato dovrà essere eliminato con dialisi extracorporea.

05.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tollerabilità sistemica dopo somministrazione endovenosa ripetuta non hanno rivelato alcuna indicazione contraria alla somministrazione in dose singola a scopo diagnostico nell'uomo.

Gli studi tossicologici sulla riproduzione condotti con Magnevist non hanno fornito alcuna indicazione su un potenziale effetto teratogeno o embriotossico dopo somministrazione di Magnevist in gravidanza.

Gli studi di tollerabilità locale dopo somministrazione endovenosa singola e ripetuta e dopo singola somministrazione intraarteriosa di Magnevist non offrono alcuna evidenza di effetti avversi locali a livello del sistema vascolare nell'uomo.

Gli studi di tollerabilità locale dopo singola somministrazione paravenosa sottocutanea e intramuscolare hanno dimostrato che lievi reazioni di intollerabilità locale potrebbero insorgere nel sito di iniezione dopo somministrazione paravenosa accidentale.

Studi sugli effetti genotossici (test di mutazione genica, cromosomica e genomica) del sale dimegluminico dell'acido gadopentetico in vivo e in vitro non hanno dato indicazione di un potenziale mutagenico.

In uno studio di cancerogenesi eseguito con Magnevist nel ratto non sono stati osservati tumori correlati al composto. In conseguenza di tale evidenza, dell'assenza di effetti genotossici e considerando anche la farmacocinetica e l'assenza di indicazioni di effetti tossici sui tessuti a rapida crescita, come pure il fatto che Magnevist è somministrato una sola volta, non vi è rischio evidente di un effetto tumorigenico sull'uomo.

Studi sulla sensibilizzazione da contatto non hanno dato indicazioni di un potenziale sensibilizzante di Magnevist.

06.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

06.1 Eccipienti

Meglumina; acido pentetico (DTPA), sale megluminico; acqua per preparazioni iniettabili.

06.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

06.3 Periodo di validità

Flaconi da 5 ml, 10 ml, 15 ml e 20 ml: 5 anni.

Flaconi da 30 ml, 100 ml, siringhe preriempite da 10 ml, 15 ml e 20 ml: 3 anni

06.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare al riparo dalla luce.

06.5 Natura e contenuto della confezione

Flaconcini da 5, 10, 15, 20 e 30 ml.

Flacone da 100 ml per uso con iniettori automatici.

Flaconcino e flacone in vetro incolore, classe idrolitica I.

Tappo tipo I, in clorobutil-elastomero, nero; capsula in alluminio completamente rimovibile, con disco in propilene colorato.

Siringhe pre-riempite da 10, 15 e 20 ml.

Corpo in vetro incolore, classe idrolitica I.

Tappo a stantuffo in clorobutil-elastomero, nero. Cappuccio di chiusura in clorobutil-elastomero, nero.

Confezioni:

- Scatola con 1 flac. 5 ml
- Scatola con 1 flac. 10 ml
- Scatola con 1 flac. 15 ml
- Scatola con 1 flac. 20 ml
- Scatola con 1 flac. 30 ml
- Scatola con 1 flac. 100 ml
- Scatola con 1 siringa pre-riempita da 10 ml
- Scatola con 1 siringa pre-riempita da 15 ml

- Scatola con 1 siringa pre-riempita da 20 ml

06.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Ogni quantitativo di soluzione di mezzo di contrasto non utilizzata nel corso della sessione diagnostica deve essere scartata (si veda anche il punto "Posologia e modo di somministrazione").

Una volta che si sia aperto il flacone o preparata la siringa, Magnevist rimane stabile per l'intera giornata di esami. Il tempo indicato non si riferisce alla stabilità fisico-chimica, ma alla possibilità di contaminazione microbiologica.

07.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SCHERING AG, Divisione Farmaceutica - Berlino (Germania)

Rappresentante per l'Italia: SCHERING S.p.A.

Via Mancinelli, 11 - 20131 Milano

08.0 NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Scatola con 1 flac. 5 ml AIC n. 027074020

Scatola con 1 flac. 10 ml AIC n. 027074032

Scatola con 1 flac. 15 ml AIC n. 027074044

Scatola con 1 flac. 20 ml AIC n. 027074018

Scatola con 1 flac. 30 ml AIC n. 027074083

Scatola con 1 flac. 100 ml AIC n. 027074095

Scatola con 1 siringa pre-riempita da 10 ml AIC n. 027074057

Scatola con 1 siringa pre-riempita da 15 ml AIC n. 027074069

Scatola con 1 siringa pre-riempita da 20 ml AIC n. 027074071

09.0 REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO

L'uso è limitato agli ospedali, alle cliniche, alle case di cura e centri diagnostici specializzati dotati di apparecchiature NHR. Vietata la vendita al pubblico.

10.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Magnevist flac. da 20 ml: 10.04.1990/01.06.2000

Magnevist flac. da 5 ml, 10 ml, 15 ml: 17.995/01.06.2000

Magnevist flac. da 30 e 100 ml*: 16.07.1999/01.06.2000

Magnevist siringa pre-riempita da 10, 15, 20 ml*: 16.07.1999/01.06.2000

11.0 TABELLA DI APPARTENENZA DPR 309/90

Non rientra

A1.2. Scheda informativa su Gadovist® (Schering)

Gadovist 1,0 mmol/ml soluzione per uso iniettabile

02.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione iniettabile contiene 604,72 mg di gadobutrolo (equivalente a 1,0 mmol di gadobutrolo contenente 157,25 mg di gadolinio).

Proprietà chimico-fisiche

Concentrazione del mezzo di contrasto (mg/ml)	604,72
(mmol/ml)	1,0
Osmolalità a 37°C (mOsm/kg H ₂ O)	1603
Viscosità a 37°C (mPaxs)	4,96

Per gli eccipienti vedere 6.1

03.0 FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

04.0 INFORMAZIONI CLINICHE

04.1 Indicazioni

Medicinale solo per uso diagnostico.

Intensificazione del contrasto a livello cerebrale e spinale nella risonanza magnetica (RM) per immagini.

04.2 Posologia e modo di somministrazione

Informazioni generali

La dose necessaria viene somministrata per via endovenosa con iniezione a bolo.

L'esame RM con Gadovist può essere iniziato immediatamente dopo l'iniezione (poco dopo, a seconda delle sequenze di impulsi usate e del protocollo d'esame).

L'opacizzazione ottimale si osserva generalmente entro 15 minuti dall'iniezione di Gadovist (il tempo dipende dal tipo di lesione e di tessuto) e perdura generalmente fino a 45 minuti dopo l'iniezione.

Le sequenze T1 pesate risultano particolarmente adatte per indagini con mezzo di contrasto paramagnetico.

La somministrazione endovenosa del mezzo di contrasto deve, se possibile, essere eseguita con il paziente sdraiato. Dopo la somministrazione, il paziente deve essere tenuto sotto osservazione per almeno mezz'ora, in quanto l'esperienza insegna che la maggiore parte degli effetti indesiderati da mezzi di contrasto avvengono entro tale lasso di tempo.

Dosaggio

La dose raccomandata per gli adulti è di 0,1 mmol per chilogrammo di peso corporeo (mmol/kg di peso corporeo). Tale misura equivale a 0,1 ml/kg di peso corporeo della soluzione 1,0 M oppure a 0,2 ml/kg di peso corporeo della soluzione 0,5 M.

Se persiste il forte sospetto clinico di una lesione nonostante l'esame RM risulti non significativo, oppure nel caso che informazioni più precise possano essere determinanti ai fini della terapia del paziente, può essere somministrata una seconda iniezione di 0,2 mmol/kg di peso corporeo entro 30 minuti dalla precedente.

In pazienti con insufficienza renale la dose somministrata non deve superare 0,1 mmol di Gadovist/kg di peso corporeo.

Non sono disponibili dati specifici sull'impiego del gadobutrolo in pazienti di età inferiore ai 18 anni. In tali pazienti il prodotto dovrebbe essere utilizzato solo dopo che il medico abbia attentamente valutato il rapporto rischio/beneficio.

04.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

04.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Poiché l'eliminazione del mezzo di contrasto risulta ritardata nei pazienti con grave insufficienza renale, in tali soggetti i benefici devono essere valutati attentamente rispetto ai rischi. In casi particolarmente gravi, è consigliabile rimuovere Gadovist dall'organismo mediante emodialisi extracorporea. Per la sua eliminazione dall'organismo devono essere eseguiti almeno 3 cicli di dialisi entro 5 giorni dall'iniezione.

Per l'uso di Gadovist valgono le usuali precauzioni adottate per gli esami di RM per immagini, con particolare riguardo all'esclusione di materiali ferromagnetici.

Dopo somministrazione di Gadovist, come per altri mezzi di contrasto contenenti gadolinio, sono state osservate reazioni di ipersensibilità.

Onde potere affrontare immediatamente ed efficacemente una possibile situazione di emergenza, devono essere prontamente disponibili farmaci ed attrezzature idonee (es. tubi endotracheali e respiratore). In pazienti con predisposizione a reazioni allergiche, la decisione di utilizzare Gadovist deve essere presa solamente dopo una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio. Come per altri mezzi di contrasto non possono essere escluse reazioni allergiche tardive, anche dopo vari giorni.

Come per tutti gli altri mezzi di contrasto contenenti gadolinio, è necessaria una particolare cautela nei pazienti con una bassa soglia di insorgenza di crisi epilettiche. In pazienti affetti da gravi malattie cardiovascolari, il Gadovist dovrebbe essere somministrato solamente dopo un'attenta valutazione del rischio/beneficio, in quanto attualmente sono disponibili pochi dati a tal proposito.

L'iniezione di Gadovist in vene di piccolo calibro può provocare effetti avversi quali rossore e gonfiore.

04.5. Interazioni

Come per tutti gli altri mezzi di contrasto contenenti gadolinio, non sono stati osservati interazioni con altri medicinali. Non sono stati condotti studi specifici di interazione con altri farmaci.

04.6 Gravidanza ed allattamento

Non esistono dati sufficienti sull'impiego di gadobutrolo in donne in stato di gravidanza.

In studi su animali, effettuati con dosaggi ripetuti di gadobutrolo, solo livelli di dose tossici per la madre (da 8 a 17 volte la dose diagnostica) hanno causato un ritardo dello sviluppo embrionale ed embrioletalità ma non teratogenicità. Non è noto il potenziale rischio di una dose singola per l'uomo.

Il Gadovist non deve essere impiegato in gravidanza se non strettamente necessario. Il passaggio di Gadovist nel latte materno non è stato finora studiato nella specie umana.

Quantità minime di Gadovist (meno dello 0,01% della dose somministrata) passano nel latte materno degli animali. L'allattamento deve essere interrotto per almeno 24 ore dopo la somministrazione di gadobutrolo.

04.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Non pertinente.

04.8 Effetti indesiderati

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità. In rari casi è possibile l'insorgenza di reazioni anafilattoidi, sino allo shock. Come per tutti gli altri mezzi di contrasto non possono essere escluse reazioni allergiche tardive, anche dopo vari giorni (v. sezione 4.4). Pazienti con predisposizione allergica sono soggetti più frequentemente di altri a reazioni di ipersensibilizzazione. Sono state osservate occasionalmente nausea, vomito, vertigini, dispnea, cefalee, vasodilatazione, ipotensione e reazioni cutanee di tipo allergico.

Al momento della puntura della vena o durante la somministrazione del mezzo di contrasto, è possibile accusare una sensazione di calore, di freddo o di dolore di breve durata nel sito d'iniezione.

Dopo la somministrazione di altri mezzi di contrasto per RM contenenti gadolinio, sono stati riportati casi di

convulsioni, brividi e sincope.

Fino ad oggi non è stato osservato alcun effetto sulla funzionalità renale nel corso degli studi clinici condotti su un limitato numero di pazienti.

Durante o subito dopo l'iniezione a bolo possono verificarsi alterazioni transitorie del gusto o dell'olfatto. L'iniezione paravenosa di Gadovist può provocare dolore locale della durata anche di molti minuti. Non sono state osservate altre reazioni a livello dei tessuti.

04.9 Sovradosaggio

La dose massima giornaliera testata nell'uomo, di 0,5 mmol gadobutrolo/kg di peso corporeo, è stata ben tollerata.

Fino ad oggi non sono stati osservati segni di intossicazione da sovradosaggio durante l'impiego clinico.

In caso di sovradosaggio, Gadovist deve essere rimosso dall'organismo mediante dialisi extracorporea.

05.0 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

05.1 Proprietà farmacodinamiche

CODICE ATC: V08C A09

Gadovist è un mezzo di contrasto paramagnetico per la risonanza magnetica per immagini.

L'effetto di potenziamento del mezzo di contrasto è mediato dal gadobutrolo, un complesso non-ionico costituito da gadolinio (III) e dal ligando macrociclico, l'acido diidrossi-idrossimetilpropil-tetrazaciclododecano-triacetico (butrolo). A dosi diagnostiche il gadobutrolo provoca l'accorciamento dei tempi di rilassamento dei protoni nell'acqua dei tessuti. A 0,47 Tesla (20 MHz), pH 7 e 40°C, l'effetto paramagnetico (relattività) determinato come effetto sul tempo di rilassamento spin-reticolo (T1) - è di circa 3,6 l mmol⁻¹ sec⁻¹ ed il tempo di rilassamento spin-spin (T2) è di circa 4 l mmol⁻¹ sec⁻¹. Nell'intervallo compreso fra 0,47 e 2,0 Tesla, la relattività manifesta solo una minima dipendenza dalla forza del campo magnetico.

Il gadobutrolo non attraversa la barriera emato-encefalica integra e quindi non si accumula nel tessuto encefalico sano o nelle lesioni che conservano una barriera emato-encefalica integra.

Con elevate concentrazioni locali tissutali di gadobutrolo, l'effetto T2 risulta in una diminuzione dell'intensità del segnale.

05.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione endovenosa, il gadobutrolo si distribuisce rapidamente nello spazio extracellulare. Il legame con le proteine plasmatiche è trascurabile.

La farmacocinetica del gadobutrolo nella specie umana è proporzionale alla dose. Fino a 0,4 mmol di gadobutrolo/kg di peso corporeo, il livello plasmatico diminuisce dopo una fase iniziale di distribuzione con un'emivita media finale di 1,8 ore (1,3-2,1 ore), che è identica alla velocità di eliminazione per via renale. Al dosaggio di 0,1 mmol di gadobutrolo/kg di peso corporeo, sono stati misurati in media 0,59 mmol di gadobutrolo/l di plasma 2 minuti dopo l'iniezione e 0,3 mmol di gadobutrolo/l di plasma 60 minuti dopo l'iniezione. Entro 2 e 12 ore dalla somministrazione viene eliminato attraverso le urine più del 50% e più del 90% (o 92%), rispettivamente, della dose iniettata. Alla dose di 0,1 mmol di gadobutrolo/kg di peso corporeo, una media di 100,3 ± 2,6% della dose viene eliminata entro le 72 ore successive alla somministrazione. In soggetti sani la clearance renale del gadobutrolo è di 1,1 - 1,7 ml min⁻¹ kg⁻¹ e quindi è paragonabile alla clearance renale dell'inulina, a dimostrazione del fatto che il gadobutrolo viene eliminato principalmente per filtrazione glomerulare. Meno dello 0,1% della dose viene eliminata con le feci. Non risulta rilevabile alcun metabolita nel plasma o nelle urine.

05.3 Dati preclinici di sicurezza -

Dati preclinici basati su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, di tossicità a dosi ripetute e di genotossicità, nella specie umana, non hanno evidenziato alcun rischio particolare.

In studi tossicologici sulla riproduzione a dosaggi ripetuti, solo dosi tossiche per la madre (da 8 a 17 volte la dose diagnostica) hanno indotto un ritardo dello sviluppo embrionale nei ratti ed un aumento della letalità embrionale nei conigli e nelle scimmie. Non è noto se simili effetti possano essere indotti da una singola somministrazione.

Gli effetti cardiovascolari osservati negli animali (cani) a livelli di esposizione simili (0,25 mmol/kg) e superiori (1,25 mmol/kg) rispetto ai livelli di massima esposizione clinica, sono stati un aumento transitorio dose-dipendente della pressione sanguigna (5% e 10%, superiore rispetto al controllo trattato con soluzione salina) e della contrattilità miocardica, anche essa dose-dipendente, (5% e 16%, superiore rispetto al controllo trattato con soluzione salina).

06.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

06.1 Eccipienti

Calcobutrolo sodico (agente complessante) trometamolo acido cloridrico acqua per preparazioni iniettabili

06.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

06.3 Periodo di validità

Validità del prodotto medicinale confezionato per la vendita: 3 anni.

Validità dopo apertura del contenitore:

La soluzione del mezzo di contrasto non utilizzata per l'indagine deve essere scartata. E' stato dimostrato che la stabilità chimica e fisica del prodotto aperto è di 24 ore a temperatura ambiente. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto una volta aperto deve essere utilizzato immediatamente, in caso contrario i tempi e la conservazione del prodotto dopo l'apertura del flacone ricadono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e, premesso che le operazioni di ricostituzione/diluizione (ecc.) siano state eseguite in condizioni asettiche controllate e validate, non devono superare le 24 ore alla temperatura di 2-8 °C.

Limitatamente all'impiego del flacone per infusione contenente 65 ml di soluzione per infusione endovenosa, dopo l'apertura, in condizioni asettiche, Gadovist rimane stabile per almeno 8 ore a temperatura ambiente.

06.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

06.5 Natura e contenuto della confezione

Un flaconcino per iniezione da 10 ml contenente 7,5 ml o un flaconcino da 15 ml contenente 15 ml o un flaconcino da 30 ml contenente 30 ml di soluzione iniettabile.

Flaconcino per iniezione: vetro tipo I, incolore

Tappo: elastomero clorobutilico

Tappo a ghiera: puro alluminio, laccato internamente ed esternamente, dotato di dischetto colorato di protezione fatto di propilene.

Un flacone per infusione da 100 ml contenente 65 ml di soluzione per infusione endovenosa.

Flacone per infusione: vetro, tipo II, incolore

Tappo: elastomero clorobutilico

Tappo a ghiera: puro alluminio, laccato internamente e esternamente, dotato di dischetto colorato di protezione fatto di polipropilene.

06.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Gadovist non deve essere aspirato dal flacone nella siringa fino al momento dell'uso. Il mezzo di contrasto non utilizzato per un'indagine deve essere eliminato.

Inoltre è necessario tenere presente quanto segue per l'uso dei flaconi per infusione contenenti 65 ml di soluzione di mezzo di contrasto.

Il mezzo di contrasto deve essere somministrato per mezzo di un iniettore automatico. Il tubo che parte dall'iniettore e raggiunge il paziente (tubo del paziente) deve essere cambiato dopo ciascun esame.

Eventuale soluzione di contrasto che rimanga nel flacone non utilizzata, i tubi di connessione e tutte le parti a perdere del sistema di iniezione devono essere eliminati entro 8 ore. Devono essere seguite rigorosamente anche eventuali istruzioni aggiuntive fornite dal produttore della strumentazione.

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

07.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Schering S.p.A. - Via L. Mancinelli, 11 - 20131 Milano

08.0 NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Un flaconcino da 7,5 ml AIC 034964130/M

Un flaconcino da 15 ml AIC 034964104/M

Un flaconcino da 30 ml AIC 034964116/M

Un flacone per infusione da 65 ml AIC 034964128/M

09.0 REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO

10.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

07.08.2001

TABELLA DI APPARTENENZA DPR 309/90

Non rientra

A1.3. Scheda informativa su Multihance® (Bracco)

02.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di soluzione iniettabile contiene: acido gadobenico 334 mg (0,5 M) come sale di dimeglumina.

[Gadobenato dimeglumina 529 mg = acido gadobenico 334 mg + meglumina 195 mg]

Osmolalità a 37 °C: 1970 osmol/kg

Viscosità a 37 °C: 5.3 mPa.s

Per gli eccipienti, vedere "Lista degli eccipienti".

03.0 FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

04.0 INFORMAZIONI CLINICHE

04.1 Indicazioni terapeutiche

MultiHance è un mezzo di contrasto paramagnetico utilizzato nella diagnostica per immagini in risonanza magnetica (RM) del fegato e del sistema nervoso centrale (SNC). MultiHance è indicato per la diagnosi di lesioni focali epatiche in pazienti con tumori epatici primitivi, sospetti o conosciuti (es. carcinoma epatocellulare) o con malattia metastatica.

MultiHance è anche indicato per la RM dell'encefalo e del midollo spinale, dove migliora l'identificazione di lesioni e fornisce informazioni diagnostiche aggiuntive rispetto alla RM senza contrasto.

04.2 Posologia e modo di somministrazione

- Fegato: la dose iniettabile raccomandata nei pazienti adulti è 0,05 mmoli/kg peso corporeo equivalente a 0,1 ml/kg della soluzione 0,5 M.

- SNC: la dose iniettabile raccomandata nei pazienti adulti è 0,1 mmoli/kg peso corporeo equivalente a 0,2 ml/kg della soluzione 0,5 M.

La soluzione non diluita può essere somministrata per via endovenosa in bolo o per infusione (10 ml/min).

Le immagini post-contrasto possono essere acquisite subito dopo il bolo (imaging dinamico).

È possibile acquisire immagini diagnostiche del SNC sino a 60 minuti dopo la somministrazione del prodotto.

L'imaging tardivo del fegato può essere eseguito 40-120 minuti dopo l'iniezione, in funzione del tipo di quesito diagnostico.

MultiHance deve essere aspirato nella siringa immediatamente prima dell'uso senza essere diluito.

Eventuali residui del prodotto devono essere eliminati e non sono più utilizzabili per successivi esami di RM.

Per ridurre al minimo i potenziali rischi di stravasamento di MultiHance nei tessuti molli, è importante assicurarsi che l'ago o la cannula per uso endovenoso sia correttamente inserita in una vena.

Si consiglia di far seguire all'infusione un flusso di soluzione salina.

L'efficacia e la sicurezza dell'uso di MultiHance in soggetti di età inferiore ai 18 anni non sono state valutate e quindi, in questi pazienti, se ne sconsiglia l'uso.

04.3 Controindicazioni

L'utilizzo di MultiHance è controindicato nei pazienti che abbiano avuto in precedenza reazioni di ipersensibilità verso uno qualsiasi dei componenti il mezzo di contrasto.

MultiHance non deve quindi essere somministrato a pazienti con precedenti episodi di allergie o reazioni avverse ad altri chelati di gadolinio.

Non sono disponibili dati relativi all'uso di MultiHance in pazienti con funzionalità renale compromessa (clearance creatinina \leq 30 ml/min), per cui il prodotto non deve essere impiegato in questi pazienti.

Non sono disponibili dati relativi all'uso di MultiHance in gravidanza, per cui il prodotto non deve essere impiegato in queste pazienti (vedere sezione "Gravidanza e allattamento").

04.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

L'efficacia e la sicurezza di impiego di MultiHance in soggetti di età inferiore ai 18 anni non sono state valutate e quindi se ne sconsiglia l'uso in questi pazienti.

Pazienti con anamnesi di allergia o di ipersensibilità devono essere tenuti in osservazione.

Per l'uso di MultiHance vanno applicate le comuni procedure di sicurezza usate per l'imaging eseguito con risonanza magnetica, in particolare occorre escludere la presenza di oggetti ferromagnetici quali ad esempio pace-maker o clip per aneurismi.

Da utilizzare con cautela nei pazienti con patologie cardiovascolari.

L'uso di mezzi di contrasto diagnostici quali MultiHance deve essere effettuato solo all'interno di strutture ospedaliere o di strutture cliniche dotate del personale necessario a trattamenti intensivi di emergenza della strumentazione per la rianimazione cardiopolmonare.

Piccole quantità di alcool benzilico ($< 0,2\%$) potrebbero essere rilasciate dal gadobenato dimeglumina durante la conservazione. MultiHance quindi non deve essere utilizzato da pazienti con un'accertata sensibilizzazione all'alcool benzilico.

04.5 Interazioni

Durante gli studi clinici condotti su MultiHance non sono state valutate interazioni con altri prodotti; pur tuttavia non sono stati segnalati effetti di interazione con altri farmaci.

04.6 Gravidanza ed allattamento

L'uso di MultiHance è sconsigliato in gravidanza poiché non sono disponibili dati relativi all'uso di MultiHance in queste pazienti (le informazioni riguardo la tossicità riproduttiva osservata sono riportati alla sezione "Dati preclinici di sicurezza").

Nonostante non sia noto in quale misura il gadobenato dimeglumina venga escreto nel latte materno, gli esperimenti condotti sugli animali hanno dimostrato che una minima parte della dose somministrata, meno dello 0,5%, passa dalla madre ai neonati attraverso il latte materno. Benché non si conosca la rilevanza

clinica di questo dato, l'allattamento al seno deve essere interrotto prima della somministrazione di MultiHance e ripreso dopo almeno 24 ore.

04.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Nessun effetto noto.

04.8 Effetti indesiderati

Durante la fase degli studi clinici con MultiHance® e sono stati evidenziati i seguenti effetti:

più dell'1%: ipertensione; 0,5-1%: alterazione della sensibilità o dolore al sito di iniezione, tachicardia, cefalea, nausea, vomito; meno dello 0.5%: prurito, diarrea, secchezza delle fauci, vasodilatazione, rash cutaneo, vertigini, tremori, dolori addominali, ipotensione, aritmia, alterazioni del gusto, edema localizzato. La maggior parte degli eventi sopracitati sono risultati non gravi, transitori e sono giunti spontaneamente a risoluzione completa. Non è stata evidenziata correlazione con l'età, il sesso o la dose somministrata. Durante gli studi clinici con MultiHance è stata riportata una possibile reazione anafilattica (dispnea e spasmo laringeo).

Si sono inoltre verificati anche singoli episodi di mialgia, convulsioni, incontinenza urinaria e fecale.

In seguito alla somministrazione di MultiHance, in meno dell'1% dei pazienti, si sono verificati alterazioni di alcuni valori ematochimici come albuminuria, leucocitosi, glicosuria, una diminuzione nella concentrazione di ferro totale ed un incremento delle transaminasi sieriche, della fosfatasi alcalina, della creatinina sierica e del ferro sierico. Queste modificazioni sono però state osservate soprattutto nei pazienti con precedenti alterazioni della funzionalità epatica.

04.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio e non è quindi stato possibile identificarne i segni e i sintomi. In caso di sovradosaggio il paziente deve essere tenuto sotto stretta osservazione e sottoposto a trattamento sintomatico.

05.0 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

05.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico, codice ATC V08CA.

Nell'imaging del fegato MultiHance può consentire l'identificazione di lesioni non evidenziate con indagini RM pre-contrasto in pazienti con tumore epatocellulare o con malattia metastatica, conosciute o sospette.

La natura delle lesioni rese visibili dopo indagine con MultiHance non è stata poi verificata con esame anatomopatologico. Inoltre, quando è stato valutato l'impatto terapeutico per il paziente, la visualizzazione di lesioni addizionali dopo la somministrazione di MultiHance non è stata sempre associata ad un cambiamento di indirizzo terapeutico per il paziente.

Il chelato di gadolinio, come il gadobenato di dimeglumina, accorciano il tempo di rilassamento longitudinale (T1) e, in misura minore, quello trasversale (T2) dei protoni dell'acqua presente nei tessuti.

Le rilassività del gadobenato di dimeglumina in soluzione acquosa sono $r_1 = 4,39$ e $r_2 = 5,56 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$ a 20 MHz. Passando da una soluzione acquosa ad una contenente proteine sieriche, il gadobenato di dimeglumina registra un forte incremento delle rilassività: nel plasma umano i valori di r_1 e r_2 sono rispettivamente 9,7 e 12,5.

Nel fegato MultiHance determina un cospicuo e persistente aumento dell'intensità del segnale del parenchima epatico normale nelle immagini T1 pesate. L'aumento dell'intensità del segnale persiste ad alti livelli per almeno due ore dopo la somministrazione di dosi pari a 0,05 o 0,10 mmoli/kg. Il contrasto tra le lesioni focali epatiche ed il parenchima normale è osservabile quasi immediatamente dopo l'iniezione in bolo (2-3 minuti) nelle immagini dinamiche T1 pesate.

Nei minuti successivi, il contrasto fra lesioni e parenchima normale tende a diminuire a causa di una intensificazione non specifica del segnale RM in sede lesionale.

Si ritiene che il progressivo washout di MultiHance dalle lesioni, e la persistenza di un'elevata intensità di segnale del parenchima epatico normale, consentano di ottenere una riduzione della soglia di identificazione e una migliore visualizzazione delle lesioni nel periodo compreso tra i 40 e i 120 minuti successivi alla somministrazione di MultiHance.

Gli studi clinici di Fase II e Fase III in pazienti con patologia neoplastica epatica, sottoposti a RM con MultiHance, evidenziano una sensibilità media del 95% e una specificità media dell'80% nell'identificazione di tumori epatici primitivi o metastasi epatiche, in confronto ad altre procedure diagnostiche di riferimento quali ultrasuonografia intraoperatoria, angioportografia con tomografia computerizzata (CTAP) o tomografia computerizzata dopo iniezione intraarteriosa di olio iodato.

Nell'imaging del SNC, MultiHance incrementa l'intensità del segnale dei tessuti normali privi di barriera emato-encefalica, dei tumori extra-assiali e delle regioni in cui la barriera emato-encefalica risulta interrotta.

Negli studi clinici di Fase III condotti in questa indicazione, l'esame delle immagini, condotto da radiologi non affiliati ai centri sperimentali, ha consentito di dimostrare un aumento del livello di informazioni a carattere diagnostico pari al 32-69% delle immagini con MultiHance e del 35-69% con un composto attivo noto utilizzato come controllo.

05.2 Proprietà farmacocinetiche

Il comportamento farmacocinetico nell'uomo è ben descritto usando un modello di decadimento

biesponenziale. L'emivita apparente di distribuzione e di eliminazione sono rispettivamente comprese tra 0,085 e 0,117 ore e tra 1,17 e 1,68 rispettivamente. Il volume di distribuzione apparente totale, compreso tra 0,170 e 0,248 L/kg di peso corporeo, indica che il composto si distribuisce nel plasma e nello spazio extracellulare.

Lo ione gadobenato viene rapidamente rimosso dal plasma ed è eliminato principalmente con l'urina ed, in misura minore, attraverso la bile. La clearance plasmatica totale, compresa tra 0,098 e 0,133 L/h kg peso corporeo e quella renale, compresa tra 0,082 e 0,104 L/h kg peso corporeo, indicano che il composto viene eliminato prevalentemente attraverso la filtrazione glomerulare. La concentrazione plasmatica e l'area sotto la curva (AUC) mostrano una relazione lineare dose-risposta statisticamente significativa.

Lo ione gadobenato, nelle 24 ore successive alla somministrazione, viene escreto in forma immodificata nelle urine in una quantità pari al 78%-94% della dose iniettata: il 2-4% della dose viene invece ritrovata nelle feci.

Lo ione gadobenato non attraversa la barriera ematoencefalica integra e quindi non viene accumulato nel cervello sano o in caso di lesioni senza alterazioni della barriera. Un eventuale danno della barriera o una vascolarizzazione anormale consentono la penetrazione dello ione gadobenato nella lesione.

05.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità

Dopo somministrazioni ripetute di dosi elevate di MultiHance a ratti e cani si sono verificate alterazioni ematologiche/ematochimiche (soprattutto nel cane) che si sono risolte spontaneamente con l'interruzione del trattamento.

Nei reni di entrambe le specie si evidenziava una vacuolizzazione a livello delle cellule dei tubuli renali che, a 4 settimane dal termine del trattamento, era ancora presente in alcuni ratti trattati con la dose più alta.

Quasi tutti i cani mostravano infiltrazione linfatica del fegato e in 2 dei 6 cani maschio trattati con la dose più alta, si osservava necrosi epatica.

Gli esperimenti condotti sugli animali hanno rilevato una scarsa tollerabilità locale di MultiHance, specialmente quando il mezzo di contrasto veniva iniettato nel distretto perivenoso, provocando gravi reazioni locali, quali necrosi ed escare.

Non è stata studiata la tollerabilità locale in caso di somministrazione intraarteriosa, cosicché è molto importante assicurarsi del corretto inserimento di ago o cannula nella vena (vedere sezione "Posologia e modo di somministrazione").

Mutagenesi

In una serie di test, il gadobenato di dimeglumina non ha mostrato attività mutagena né in vitro né in vivo.

Carcinogenesi

Non sono stati effettuati studi di carcinogenesi, in quanto il prodotto viene somministrato in dose singola e non ha alcun potenziale mutageno.

Tossicità riproduttiva

Nel ratto la somministrazione endovenosa giornaliera di gadobenato di dimeglumina prima e durante il periodo di gestazione non ha modificato né la capacità riproduttiva in entrambi i sessi, né l'esito della gravidanza.

Gravidanza ed allattamento

La somministrazione giornaliera di gadobenato di dimeglumina, per via endovenosa, nel ratto non ha provocato effetti indesiderati a carico dello sviluppo embrionale e fetale. Parimenti, non sono stati osservati effetti avversi sullo sviluppo fisico e comportamentale della progenie. Nel coniglio, invece, sono stati osservati casi isolati di alterazioni scheletriche e due casi di malformazioni viscerali a seguito di somministrazioni ripetute giornaliere.

06.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

06.1 Eccipienti

Acqua per preparazioni iniettabili.

06.2 Incompatibilità

MultiHance non deve essere miscelato con altri farmaci.

06.3 Periodo di validità

36 mesi

06.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non congelare.

06.5 Natura e contenuto della confezione

Flaconi di vetro incolore tipo I con chiusura in materiale elastomero, capsula in alluminio e tappo in polipropilene contenenti 5 ml, 10 ml, 15 ml e 20 ml di una soluzione acquosa limpida.

06.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

MultiHance deve essere aspirato nella siringa immediatamente prima dell'uso senza essere diluito.

Prima dell'uso assicurarsi che il contenitore e la chiusura non siano danneggiati. Eventuali residui del mezzo di contrasto devono essere eliminati.

07.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BRACCO Spa
Via Egidio Folli, 50 - Milano (Italia)
08.0 NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
MultiHance - flacone da 5 ml AIC n. 034152013
MultiHance - flacone da 10 ml AIC n. 034152025
MultiHance - flacone da 15 ml AIC n. 034152037
MultiHance - flacone da 20 ml AIC n. 034152049
09.0 REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO

10.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
15 Ottobre 1998
11.0 TABELLA DI APPARTENENZA DPR 309/90
Non rientra

A1.4. Scheda informativa su Omniscan® (Nycomed)

02.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Principio attivo: gadodiamide (GdDTPA-BMA equiv. 0,5 mmol)
Contenuto per ml 287 mg.
Funzione: mezzo di contrasto per imaging in risonanza magnetica
Omniscan iniettabile è un mezzo di contrasto paramagnetico non ionico con le seguenti proprietà chimico-fisiche:
Osmolarità (mOsm/kg HO) a 37 °C 780
Viscosità (mPa-s) a 20 °C 2,8
Viscosità (mPa-s) a 37 °C 1,9
Densità a 20 °C (kg/l) 1,15
Relassività molare
r1 (mM-1-s-1) a 10 Mhz a 37 °C 4,6
r2 (mM-1-s-1) a 10 Mhz a 37 °C 5,1
pH 6,0-7,0
La gadodiamide è liberamente solubile in acqua.
03.0 FORMA FARMACEUTICA
Soluzioni iniettabili per uso endovenoso. Il prodotto è una soluzione acquosa limpida, da incolore a giallo paglierino.
04.0 INFORMAZIONI CLINICHE
04.1 Indicazioni terapeutiche
Omniscan iniettabile e.v. è un mezzo di contrasto paramagnetico non-ionico per imaging cerebrale, spinale e a livello corporeo in risonanza magnetica.
Il prodotto fornisce intensificazione del contrasto e facilita la visualizzazione di strutture anormali o di lesioni nei diversi distretti corporei, compreso il Sistema Nervoso Centrale.
04.2 Posologia e modo di somministrazione
Il paziente non deve essere sottoposto ad alcuna speciale preparazione.
Omniscan deve essere aspirato nella siringa immediatamente prima del suo impiego.
Ogni flacone è destinato ad un solo paziente.
Il mezzo di contrasto non utilizzato per l'indagine deve essere scartato.
Sistema Nervoso Centrale
- Dosaggio negli adulti e nei bambini dai 6 mesi di età
Il dosaggio consigliato è 0,1 mmol per kg di peso corporeo (equivalente a 0,2 ml per kg di peso corporeo) fino a 100 kg.
Oltre i 100 kg di peso corporeo, 20 ml è il dosaggio di solito sufficiente per fornire un contrasto adeguato alle esigenze diagnostiche.
Dosaggio solo negli adulti
Quando si sospettano metastasi cerebrali, un dosaggio di 0,3 mmol per kg di peso corporeo (equivalente a 0,6 ml per kg di peso corporeo) può essere somministrato in pazienti fino a 100 kg. Oltre i 100 kg di peso corporeo sono normalmente sufficienti 60 ml.
Il dosaggio di 0,3 mmol per kg di peso corporeo può essere somministrato in bolo endovenoso.
In pazienti con esami di incerta interpretazione dopo somministrazione di 0,1 mmol per kg di peso corporeo, un secondo bolo di 0,2 mmol per kg di peso corporeo (equivalente a 0,4 ml per kg di peso corporeo) effettuato entro 20 minuti dalla prima iniezione può fornire ulteriori informazioni diagnostiche.
Indagini a livello corporeo
- Dosaggio negli adulti

Il dosaggio raccomandato è generalmente di 0,1 mmol per kg di peso corporeo (equivalente a 0,2 ml per kg di peso corporeo) o in casi particolari di 0,3 mmol per kg di peso corporeo (equivalente a 0,6 ml per kg di peso corporeo) fino a 100 kg.

Oltre i 100 kg di peso corporeo volumi di 20 ml e 60 ml (rispettivamente per i dosaggi di 0,1 mmol per kg e di 0,3 mmol per kg) sono di solito sufficienti a fornire un contrasto adeguato alle esigenze diagnostiche.

- Dosaggio nei bambini dai 6 mesi di età

Il dosaggio raccomandato è di 0,1 mmol per kg di peso corporeo (equivalente a 0,2 ml per kg di peso corporeo).

Sia negli adulti che nei bambini, la dose necessaria deve essere somministrata in una singola iniezione per via endovenosa. Per garantire che il mezzo di contrasto venga iniettato in modo completo, può essere effettuato un flush di soluzione fisiologica.

L'esame di risonanza magnetica deve iniziare dopo breve tempo dalla somministrazione del mezzo di contrasto in base alle sequenze ed al protocollo utilizzato.

L'intensificazione ottimale del segnale si osserva entro i primi minuti dall'iniezione (il tempo dipende dal tipo di lesione o tessuto in esame). L'intensificazione del segnale permane generalmente per almeno 45 minuti dopo l'iniezione del mezzo di contrasto.

Le sequenze T1 -pesate sono particolarmente idonee per indagini con Omniscan.

Gli studi effettuati con magneti aventi intensità di campo comprese tra 0,15 e 1,5 T hanno dimostrato che l'entità di contrasto relativa è indipendente dall'intensità del campo magnetico applicato.

04.3 Controindicazioni

Omniscan non deve essere usato in pazienti con ipersensibilità al prodotto o ai suoi componenti. Non esistono esperienze sull'impiego di Omniscan in pazienti che presentano funzionalità renale compromessa (GFR < 30 ml/min), per cui Omniscan non deve essere impiegato in questi pazienti.

Omniscan è generalmente controindicato in gravidanza (vedi al punto "Gravidanza e allattamento").

04.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Raramente si possono verificare reazioni di ipersensibilità (orticaria o altri possibili fenomeni allergici).

Con prodotti simili è stato talvolta osservato shock anafilattico. Per un pronto intervento è necessaria una competenza nelle pratiche e tecniche di rianimazione e di trattamento dell'anafilassi e l'immediata disponibilità dei farmaci e presidi strumentali che l'esperienza ha dimostrato idonei.

Dopo somministrazione di Omniscan in alcuni pazienti sono state osservate variazioni transitorie della sideremia (nella maggioranza dei casi all'interno dei valori di normalità). Non è noto se esista e quale sia l'eventuale significato clinico di tale osservazione, ma tutti i pazienti nei quali tale effetto è stato osservato sono rimasti asintomatici.

Omniscan interferisce con alcuni metodi colorimetrici (complessometrici) comunemente usati negli ospedali per il dosaggio dei livelli sierici di calcio.

Può interferire con il dosaggio di altri elettroliti (p.es. ferro).

Di conseguenza si consiglia di non utilizzare tali metodi per 12-24 ore dopo somministrazione di Omniscan.

Se tali rilevazioni sono necessarie, si consiglia l'uso di altri metodi di dosaggio.

04.5 Interazioni

Nessuna interazione conosciuta.

04.6 Gravidanza ed allattamento

Impiego in gravidanza

Non esistono esperienze sull'impiego di Omniscan nelle donne in gravidanza. Il prodotto non deve essere usato in gravidanza, a meno che non sia essenziale un'indagine in Risonanza Magnetica con mezzo di contrasto e non siano disponibili alternative idonee.

Omniscan non ha mostrato effetti negli studi sulla fertilità o sul sistema riproduttivo del ratto o negli studi teratologici condotti sui ratti e conigli a dosi che non causavano tossicità materna.

Impiego nell'allattamento

Non si conosce il grado di escrezione del farmaco nel latte materno, sebbene ci si aspetti che sia basso.

L'allattamento al seno deve essere interrotto prima della somministrazione e non deve essere ripreso per almeno 24 ore dopo la somministrazione di Omniscan.

04.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Nessun effetto conosciuto.

04.8 Effetti indesiderati

Tutti i casi verificatisi sono stati transitori, nella maggior parte di lieve entità.

Durante le sperimentazioni cliniche è stato osservato occasionalmente: malessere, con sensazione di calore diffuso, di freddo o sensazione di pressione locale o dolore al sito di iniezione.

Meno frequentemente sono stati osservati vertigini, nausea, emicrania, ed una sensazione di alterazione del gusto o dell'olfatto. Reazioni di tipo allergico quali orticaria, prurito o irritazione alla faringe, sono rare. Talvolta sono stati anche segnalati vomito e sonnolenza.

In casi eccezionali, come per altri mezzi di contrasto paramagnetici usati in Risonanza Magnetica, anche dopo somministrazione di Omniscan sono stati osservati fenomeni convulsivi. Tuttavia un rapporto di causa-

effetto sembra discutibile. Nel corso delle sperimentazioni cliniche si è osservata in un paziente una transitoria insufficienza renale. Al paziente in questione, 22 ore prima dell'iniezione di Omniscan, era stato somministrato un mezzo di contrasto per radiodiagnostica per eseguire una mielografia. Non è stato possibile stabilire il rapporto causa-effetto della reazione.

Con prodotti analoghi è stato osservato shock anafilattico.

04.9 Sovradosaggio

Non sono state riportate conseguenze cliniche dovute a sovradosaggio e sintomi acuti di tossicità sono improbabili in pazienti con una funzionalità renale normale.

Il trattamento è sintomatico. Non esiste alcun antidoto per questo mezzo di contrasto.

In pazienti con eliminazione rallentata del farmaco a causa di insufficienza renale e in quelli in cui sono state somministrate dosi eccessive, il mezzo di contrasto può in teoria essere eliminato con emodialisi.

05.0 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

05.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: mezzi di contrasto paramagnetici non ionici.

Le proprietà paramagnetiche di Omniscan determinano l'enhancement del contrasto nell'imaging in risonanza magnetica.

A seguito di iniezione endovenosa di gadodiamide in volontari sani non si sono rilevate variazioni clinicamente significative dell'emodinamica né dei parametri ematochimici ed urinari. È stata comunque osservata una modesta, transitoria, variazione della sideremia da 8 a 48 ore dopo somministrazione di gadodiamide.

La gadodiamide non supera la barriera ematoencefalica integra.

La somministrazione di Omniscan produce una intensificazione del segnale nelle zone dove la disfunzione della barriera ematoencefalica è stata indotta da processi patologici ed è in grado di fornire una resa diagnostica superiore a quella della risonanza magnetica senza mezzo di contrasto.

La mancanza di intensificazione del contrasto non sta ad indicare assenza di patologia, dal momento che alcuni tipi di tumori a basso grado di malignità o placche inattive di sclerosi multipla non vengono intensificate; ciò può essere utile nella diagnosi differenziale fra diverse patologie.

05.2 Proprietà farmacocinetiche

La gadodiamide si distribuisce rapidamente nel compartimento extracellulare. Il volume di distribuzione è equivalente a quello del compartimento extracellulare. La fase di distribuzione ha un'emivita di circa 4 minuti, mentre quella di eliminazione ha un'emivita di circa 70 minuti.

La gadodiamide viene eliminata attraverso i reni per filtrazione glomerulare.

Dopo iniezione endovenosa, circa l'85% della dose somministrata si raccoglie nelle urine entro 4 ore ed il 95-98% entro 24 ore.

I valori della clearance totale e renale di gadodiamide sono pressoché identici e sono simili a quelli di sostanze escrete principalmente per filtrazione glomerulare. Non si è osservata dose-dipendenza nella cinetica dopo somministrazione di 0,1 e 0,3 mmol/kg. Non sono stati identificati metaboliti; non è stato rilevato legame con le proteine plasmatiche.

05.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi farmacologici condotti su cani e ratti hanno dimostrato che Omniscan non induce effetti significativi sul sistema cardiovascolare.

Studi in vitro hanno dimostrato che Omniscan non induce alcun effetto, o effetti non significativi, sulla liberazione di istamina dai mastociti, sui fattori di attivazione del complemento di siero umano, sull'attività colinesterasica di eritrociti umani, sull'attività del lisozima, sulla fragilità e morfologia dell'eritrocita umano e sulla tensione dei vasi isolati di bovino.

Test di sensibilizzazione dermica nella cavia, non hanno evidenziato alcuna attività antigenica.

Studi di farmacocinetica condotti in diverse specie animali hanno dimostrato che Omniscan si distribuisce rapidamente nello spazio extra-cellulare e viene eliminato quantitativamente per via renale tramite filtrazione glomerulare.

L'emivita di eliminazione nell'uomo e nella scimmia sono simili. Il volume di distribuzione calcolato corrisponde approssimativamente al 25% della massa corporea.

Studi tossicologici hanno dimostrato un'ottima tollerabilità di Omniscan; il valore approssimato della DL50 nel topo è > 30 mmol/kg. Un dato comune riscontrato sia dopo somministrazione singola di elevati dosaggi, sia dopo somministrazione ripetuta, è stata la vacuolizzazione reversibile delle cellule del tubulo prossimale, non associata ad alterazione della funzionalità renale.

Omniscan non risulta irritante dopo somministrazione endovenosa, intraarteriosa, paravenosa, intramuscolare e sottocutanea o per applicazione cutanea o corneale.

Omniscan non ha mostrato effetti negli studi sulla fertilità o sul sistema riproduttivo del ratto o negli studi teratologici condotti sui ratti e conigli a dosi che non causano tossicità materna. Uno studio sul prodotto a dosi di 0,5 e 1,0 mmol/kg/giorno con somministrazioni ripetute, ha evidenziato nel coniglio, ma non nel ratto, risultati di embriotossicità e tossicità materna.

06.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

06.1 Eccipienti

Caldiamide sodica, Idrossido di sodio 1M o acido cloridrico 1M, acqua per preparazioni iniettabili.

06.2 Incompatibilità

Omniscan non deve essere miscelato direttamente con altri farmaci.

Si devono usare ago e siringa separati.

06.3 Periodo di validità

3 anni per le confezioni in vetro a confezionamento integro, a temperatura ambiente e lontano da fonti di luce.

2 anni per le confezioni in polipropilene a confezionamento integro, a temperatura ambiente e lontano da fonti di luce.

06.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura ambiente, e lontano da fonti di luce.

Ogni flacone è destinato ad un solo paziente.

La quantità di prodotto non utilizzata deve essere gettata.

06.5 Natura e contenuto della confezione

Flaconi di vetro da 5, 10, 15 e 20 ml.

Flaconi in polipropilene confezione di 10 flaconi da 50 ml.

I flaconi sono di vetro incolore borosilicato altamente resistente (Ph. Eur Type 1).

I flaconi sono chiusi da tappi di gomma di miscela Halobutil isoprene di colore grigio (Ph. Eur Type 1) diametro 20 mm, chiusi ermeticamente da capsule in alluminio a strappo totale con parte superiore "flip-off" in plastica colorata.

06.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Come per tutti i prodotti ad uso parenterale, Omniscan deve essere ispezionato visivamente prima dell'impiego per verificare l'integrità del contenitore e l'assenza di materiale particolato o di modifiche del colore della soluzione.

07.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

NYCOMED IMAGING AS

Nycoveien 1-2 - N-0401 Oslo, Norvegia

Rappresentante per l'Italia: Nycomed Amersham Sorin S.r.l.

Via Crescentino - 13040 Saluggia (VC)

08.0 NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Omniscan flacone 5 ml AIC n. 028993044

Omniscan flacone 10 ml AIC n. 028993018

Omniscan flacone 15 ml AIC n. 028993020

Omniscan flacone 20 ml AIC n. 028993032

Omniscan 10 flaconi 50 ml AIC n. 028993057

09.0 REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO

L'uso del farmaco è riservato agli Ospedali, Case di Cura e agli Studi specializzati e deve essere impiegato sotto controllo medico.

Vietata la vendita al pubblico.

10.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Febbraio 2000

11.0 TABELLA DI APPARTENENZA DPR 309/90

Non rientra

A1.5. Scheda informativa su Prohance® (Bracco)

02.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo:

1 ml di ProHance contiene Principio attivo gadoteridolo 279,3 mg (0,5 mmoli).

03.0 FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per uso endovenoso (Osmolalità: 630 mOsm/kg).

Flaconi da 5-10-15-20 ml.

Siringhe pre-riempite da 5-10-15-17 ml.

04.0 INFORMAZIONI CLINICHE

04.1 Indicazioni terapeutiche

Incremento della risoluzione contrastografica della tomografia a risonanza magnetica (RM) dell'encefalo, del midollo spinale e delle strutture anatomiche circostanti.

Favorendo prevalentemente gli scambi spin-reticolo, l'impiego di ProHance consente, nelle immagini ponderate in T1, un selettivo incremento del segnale nelle strutture ove può distribuirsi, quali l'ipofisi e le strutture meninge, prive di barriera emato-encefalica (BEE), i plessi corioidi e gli spazi venosi a basso

flusso, nonché le lesioni a carico del sistema nervoso centrale che provocano alterazioni della permeabilità della BEE.

In risonanza magnetica ProHance può essere utilizzato per il corpo intero inclusa la testa, il collo, il fegato, le ghiandole mammarie, il sistema muscolo-scheletrico e per patologie dei tessuti molli.

04.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti

Usualmente una dose pari a 0,1 mmoli/kg (0,2 ml/kg) di ProHance è sufficiente per una corretta valutazione di lesioni cerebrali o del midollo spinale. Dosi più elevate, sino a 0,3 mmoli/kg, devono essere utilizzate in casi selezionati (ad esempio in caso di sospetto di metastasi cerebrali o di insufficiente intensificazione del contrasto dopo somministrazione della dose standard).

La dose raccomandata per il corpo intero è 0,1 mmoli/kg.

Bambini

In pazienti di età compresa tra 6 mesi e 18 anni la dose raccomandata di ProHance è 0,1 mmoli/kg (0,2 ml/kg).

L'efficacia e la sicurezza di dosi superiori a 0,1 mmoli/kg o di somministrazioni sequenziali e/o ripetute non sono note.

Anziani

Speciale attenzione richiede la somministrazione di ProHance in pazienti anziani.

Se si utilizza la somministrazione attraverso fleboclisi, per garantire la completa somministrazione, l'iniezione del mezzo di contrasto deve essere subito seguita da una infusione di 5 ml di soluzione fisiologica nello stesso deflusso.

L'analisi strumentale deve essere completata entro un'ora dall'iniezione di ProHance.

04.3 Controindicazioni

Ipersensibilità accertata al ProHance, ai suoi componenti o ad altri mezzi di contrasto a base di gadoteridolo.

ProHance è controindicato in pazienti con grave insufficienza renale.

ProHance è generalmente controindicato in pazienti di età inferiore a 6 mesi.

04.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Poiché gadoteridolo viene eliminato dall'organismo per via renale tramite filtrazione glomerulare, occorre prestare particolare attenzione in pazienti affetti da insufficienza renale.

Reazioni allergiche o shock anafilattico sono stati osservati con prodotti simili ProHance e pertanto tali eventi non possono essere esclusi. Adeguate terapie farmacologiche d'emergenza devono essere prontamente disponibili.

04.5 Interazioni

Non sono note interazioni tra gadoteridolo ed altri farmaci.

Nel corso di studi clinici non sono state evidenziate interazioni con metodi di dosaggio di parametri ematologici, ematochimici, urinari.

04.6 Gravidanza ed allattamento

In studi eseguiti su ratti e conigli, ProHance somministrato a dosi giornaliere superiori rispettivamente di 60 e 100 volte la dose normalmente raccomandata per l'uomo (0,1 mmoli/kg), non ha mostrato alcun effetto sfavorevole sullo sviluppo embrionale e fetale.

Non sono stati eseguiti studi adeguati e ben controllati su donne in stato di gravidanza. ProHance deve essere somministrato in gravidanza solo se i benefici attesi siano superiori ai potenziali rischi per il feto.

Non si sa in quale misura ProHance venga escreto nel latte materno. Poiché molti farmaci sono eliminati attraverso il latte, l'allattamento al seno dovrebbe essere interrotto prima della somministrazione di ProHance e non ripreso per almeno 24 ore.

In bambini di età inferiore ai 6 mesi, la sicurezza di ProHance non è dimostrata, pertanto l'uso di ProHance è da riservare, a giudizio del medico, ai casi di assoluta necessità.

Nel corso delle sperimentazioni cliniche eseguite con ProHance il prodotto ha determinato modificazioni non significative delle concentrazioni sieriche di ferro e dei parametri correlati al metabolismo del ferro, nonché del profilo ematologico, biochimico ed urinario.

04.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Non sono noti.

04.8 Effetti indesiderati

Nell'uso di ProHance per l'intensificazione dell'immagine sono da considerare, in termini di sicurezza, le procedure già consolidate per l'indagine RM.

Sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati: alterazione del gusto (principalmente sapore metallico), nausea, orticaria, dolore in corrispondenza del sito di iniezione, ipotensione. Cefalea, dolore al petto e convulsioni sono stati riscontrati più raramente. Questi effetti sono risultati transitori e si sono risolti senza complicazioni. Tali effetti non sono correlabili a età, sesso, velocità di somministrazione o dose somministrata.

04.9 Sovradosaggio

Fino ad oggi non è stato riportato alcun caso di sovradosaggio, di conseguenza non è stato possibile identificare né segni né sintomi di sovradosaggio. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere tenuto in osservazione e sottoposto a trattamento sintomatico.

05.0 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

05.1 Proprietà farmacodinamiche

Gadoteridolo è un mezzo di contrasto non ionico paramagnetico per le immagini in risonanza magnetica. Quando viene immesso in un campo magnetico, gadoteridolo riduce i tempi di rilassamento T1 nei tessuti bersaglio. Alle dosi raccomandate, questo effetto è osservabile con la massima sensibilità nella sequenza di ponderazione T1.

Gadoteridolo non attraversa la barriera ematoencefalica intatta e quindi non si accumula nel cervello sano o affetto da patologie che non presentino lesioni della barriera ematoencefalica, come ad esempio nei casi di cisti, esiti cicatriziali postoperatori maturi, ecc.

Invece un danneggiamento della barriera ematoencefalica o una anormale vascolarizzazione permettono l'accumulo di gadoteridolo in lesioni quali neoplasie, ascessi ed ischemie subacute.

05.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica del gadoteridolo, somministrato per via endovenosa a soggetti sani, è conforme ad un modello aperto bicompartimentale, con emivita media di distribuzione (espressa come media \pm DS) pari a circa $0,20 \pm 0,04$ ore, con emivita media di eliminazione pari a circa $1,57 \pm 0,08$ ore (espresso come media \pm DS).

Gadoteridolo viene eliminato esclusivamente per via renale con escrezione del $94,4\% \pm 4,8\%$ (media \pm DS) della dose entro le 24 ore successive alla somministrazione.

Non sono stati riscontrati fenomeni di biotrasformazione o decomposizione del gadoteridolo.

I valori di clearance renale e plasmatica, rispettivamente pari a $1,41 \pm 0,33$ ml/min/kg e a $1,50 \pm 0,35$ ml/min/kg, sono praticamente uguali a dimostrazione che il farmaco viene eliminato essenzialmente per via renale senza subire modifiche nella farmacocinetica.

Il volume di distribuzione (204 ± 58 ml/kg) è uguale a quello dell'acqua extracellulare e la clearance renale è simile a quella delle sostanze soggette a filtrazione glomerulare.

In studi su ratti non è stato individuato alcun legame del farmaco alle proteine del siero.

05.3 Dati preclinici di sicurezza

06.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

06.1 Eccipienti

Calcio calteridolo; trometamina USP; acido cloridrico PhEUR e/o idrossido di sodio PhEUR; acqua per iniezioni.

06.2 Incompatibilità

ProHance non deve essere miscelato con altri farmaci.

06.3 Periodo di validità

36 mesi.

06.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura ambiente ($15-30$ °C) al riparo dalla luce. ProHance non deve essere congelato; qualora si verifici questa condizione, ProHance va riportato a temperatura ambiente prima dell'uso. Il flacone di ProHance mantenuto a temperatura ambiente per almeno 90 minuti, riassumerà l'aspetto di una soluzione trasparente, incolore o leggermente tendente al giallo. Prima dell'uso il prodotto va esaminato per accertarsi che tutte le particelle solide siano tornate in soluzione e che il contenitore e la chiusura non siano state danneggiate. Nel caso rimangano particelle solide, si consiglia di scartare il flacone.

Le siringhe pre-riempite di ProHance in caso di congelamento non devono essere utilizzate.

Eventuali residui di mezzo di contrasto non sono più utilizzabili.

06.5 Natura e contenuto della confezione

Flaconi di vetro chiusi con tappi di gomma butilica e guarnizione di alluminio.

Flacone da 5 ml - confezione da 1 flacone

Flacone da 10 ml - confezione da 1 flacone

Flacone da 15 ml - confezione da 1 flacone

Flacone da 20 ml - confezione da 1 flacone

Siringhe in vetro con tappi in gomma e stantuffi in polipropilene:

Siringa monouso pre-riempita da 5 ml - confezione da 1 siringa

Siringa monouso pre-riempita da 10 ml - confezione da 1 siringa

Siringa monouso pre-riempita da 15 ml - confezione da 1 siringa

Siringa monouso pre-riempita da 17 ml - confezione da 1 siringa

06.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Seguire attentamente le indicazioni sottoindicate:

Ruotare in senso orario l'asta dello stantuffo in modo tale da avvitarne l'estremità filettata nel pistone e spingere in avanti qualche millimetro per eliminare un eventuale attrito tra il pistone ed il cilindro in vetro

della siringa. Tenendo la siringa in posizione verticale rimuovere asetticamente il tappo di gomma dall'estremità della siringa ed inserire un ago o un deflussore monouso sterile dotato di un raccordo compatibile esercitando contemporaneamente una pressione ed una rotazione. Sempre mantenendo la siringa in posizione verticale eliminare l'aria spingendo lo stantuffo sino alla comparsa del liquido all'estremità dell'ago o a completo riempimento del deflussore. Eseguire l'iniezione dopo la normale procedura di aspirazione. Per garantire la completa somministrazione del mezzo di contrasto l'iniezione deve essere seguita da una infusione di soluzione fisiologica.

07.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BRACCO S.p.a.

Via E. Folli, 50 - Milano

08.0 NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ProHance - 1 flacone da 5 ml AIC n. 029055011

ProHance - 1 flacone da 10 ml AIC n. 029055023

ProHance - 1 flacone da 15 ml AIC n. 029055047

ProHance - 1 flacone da 20 ml AIC n. 029055035

ProHance - 1 siringa monouso pre-riempita da 5 ml

AIC n. 029055050

ProHance - 1 siringa monouso pre-riempita da 10 ml

AIC n. 029055062

ProHance - 1 siringa monouso pre-riempita da 15 ml

AIC n. 029055074

ProHance - 1 siringa monouso pre-riempita da 17 ml

AIC n. 029055086

09.0 REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO

Uso riservato agli Ospedali, Cliniche, Case di Cura e Studi specialistici.

Vietata la vendita al pubblico.

10.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

30 maggio 1996

11.0 TABELLA DI APPARTENENZA DPR 309/90

Non rientra.

A1.6. Scheda informativa su Xcytrin® (Pharmacyclics)

Motexafin gadolinium, the company's lead product candidate currently in Phase III clinical trials, selectively targets diseased cells because they have increased rates of metabolism. Once inside the diseased cell, motexafin gadolinium may work to disrupt its energy production and the ability to repair itself through a multi-pronged mechanism of action. This "biolocalization" can be confirmed because the compound can be seen via magnetic resonance imaging (MRI). Motexafin gadolinium accumulates in diseased cells with repeat doses and remains in the cells for days.

Motexafin gadolinium has the potential to be used as a single agent and in combination with both radiation and chemotherapy. It has been or is being evaluated in clinical trials in a variety of tumor types, including metastatic cancer to the brain, lung cancer, pancreatic cancer, chronic lymphatic leukemia, multiple myeloma, lymphomas, glioblastoma, i.e., primary brain cancer, head and neck cancer, and other advanced cancers. To date, motexafin gadolinium has been administered to more than 400 patients with a manageable safety profile.

The market opportunity for a product that may increase the effectiveness of chemotherapy and/or radiation is substantial. Of the 1.4 million newly diagnosed patients with cancer each year in the United States, approximately 50% will be treated with radiation therapy as part of initial disease management and approximately 150,000 additional patients with recurrent disease will receive radiation therapy.

Chemotherapy is administered to about 350,000 cancer patients annually.

Based on results of a previous phase III clinical trial, which demonstrated motexafin gadolinium's clinical activity, Pharmacyclics has initiated a confirmatory phase III trial in patients with non-small cell lung cancer whose cancer has spread to the brain (i.e., brain metastases). The first trial compared whole brain radiation (WBRT) to WBRT plus motexafin gadolinium for the treatment of brain metastases from a variety of primary solid tumors, most of whom had non-small cell lung cancer.

The confirmatory 550-patient randomized controlled multi-center trial will compare WBRT alone to WBRT plus motexafin gadolinium for the treatment of brain metastases resulting from a non-small cell lung cancer primary tumor.

The study's primary endpoint is time to neurologic progression, an endpoint the U.S. Food and Drug Administration has indicated is approvable. Time to neurologic progression is a clinical benefit endpoint of special importance in patients with brain metastases since the majority of these patients experience

neurologic decline despite the use of whole brain radiation therapy. In addition, multiple quantitative market research studies supported by Pharmacyclics have shown that both medical oncologists and radiation oncologists treat brain metastases primarily to improve time to neurologic progression, improve neurocognitive function and/or improve quality of life, all of which will be measured in this next Phase III trial, which began patient enrollment at the end of 2002.

Appendice 2 – Calcolo dello spettro degli elettroni

A2.1. Calcolo con il programma IMRDEC

```
=====
Radionuclide:   Gadolinium-157
Half life:    0.00000E+00 seconds

1. E=T (n,gamma) reaction of   Gadolinium-157 to   Gadolinium-158
   Branching ratio              : 1.000000
   Multiplier                   : 1.000000
   Total available energy       : 0.00000E+00 eV
   Number of energy levels      : 153

Number of nuclear-decay transitions per one disintegration:
-----
Electromagnetic transition : 925

Gamma Emissions:
-----
No.   Energy (eV)   Yield   Mode   Delta
-----
  1    7.9513E+04   6.8430E-01   E2    0.000E+0
  2    8.0496E+04   1.5980E-04   E2    0.000E+0
  3    9.7357E+04   3.1960E-05           0.000E+0
  4    9.9836E+04   8.4600E-06           0.000E+0
  5    1.0079E+05   1.2220E-05           0.000E+0
  6    1.0104E+05   4.6060E-05           0.000E+0
  7    1.1454E+05   4.0420E-05           0.000E+0
  8    1.1667E+05   1.1280E-05           0.000E+0
  9    1.1676E+05   2.6320E-05           0.000E+0
 10    1.1734E+05   4.3310E-04   E2    0.000E+0
 11    1.1846E+05   1.4100E-05           0.000E+0
 12    1.2075E+05   8.6480E-06           0.000E+0
 13    1.2216E+05   5.6400E-06           0.000E+0
 14    1.2294E+05   4.9820E-06           0.000E+0
 15    1.2468E+05   2.8200E-06           0.000E+0
 16    1.2484E+05   3.7600E-06           0.000E+0
 17    1.3182E+05   6.2040E-06           0.000E+0
 18    1.3431E+05   2.5380E-05           0.000E+0
 19    1.3485E+05   6.6740E-06           0.000E+0
 20    1.3526E+05   1.8513E-03   E2    0.000E+0
 21    1.3720E+05   1.6074E-04           0.000E+0
 22    1.3927E+05   3.5720E-05           0.000E+0
 23    1.3943E+05   1.1938E-05           0.000E+0
 24    1.3993E+05   7.0500E-06           0.000E+0
 25    1.4118E+05   3.9480E-06           0.000E+0
 26    1.4248E+05   4.2300E-06           0.000E+0
 27    1.4279E+05   1.9740E-06           0.000E+0
 28    1.4307E+05   6.0160E-06           0.000E+0
 29    1.4399E+05   9.4000E-06           0.000E+0
 30    1.4579E+05   4.0420E-05           0.000E+0
 31    1.4683E+05   4.5120E-05           0.000E+0
 32    1.4923E+05   3.4780E-06           0.000E+0
 33    1.4991E+05   5.7340E-06           0.000E+0
 34    1.5060E+05   1.4100E-06           0.000E+0
 35    1.5193E+05   1.2690E-05           0.000E+0
 36    1.5348E+05   1.0716E-05           0.000E+0
 37    1.5487E+05   4.0992E-04   E1    0.000E+0
 38    1.5899E+05   5.2640E-06           0.000E+0
 39    1.6065E+05   3.9480E-06           0.000E+0
 40    1.6411E+05   4.7000E-06           0.000E+0
 41    1.6740E+05   4.7000E-06           0.000E+0
 42    1.7133E+05   2.5098E-05           0.000E+0
 43    1.7262E+05   2.0680E-06           0.000E+0
 44    1.7784E+05   3.8540E-06           0.000E+0
 45    1.8194E+05   2.3976E-01   E2    0.000E+0
 46    1.8449E+05   2.7260E-06           0.000E+0
 47    1.8587E+05   5.6400E-06           0.000E+0
 48    1.8885E+05   9.4000E-05           0.000E+0
 49    1.8913E+05   5.2640E-06           0.000E+0
 50    1.9298E+05   1.6920E-05           0.000E+0
 51    1.9328E+05   2.9140E-06           0.000E+0
 52    1.9382E+05   6.6740E-06           0.000E+0
```

53	1.9488E+05	9.1180E-06		0.000E+0
54	1.9546E+05	2.5380E-05		0.000E+0
55	1.9693E+05	2.8200E-06		0.000E+0
56	1.9738E+05	2.4440E-06		0.000E+0
57	1.9773E+05	2.2560E-06		0.000E+0
58	1.9812E+05	8.7420E-06		0.000E+0
59	1.9840E+05	2.4346E-05		0.000E+0
60	1.9893E+05	1.5886E-05		0.000E+0
61	2.0012E+05	1.6937E-04	E2M1	0.000E+0
62	2.0091E+05	2.7260E-06		0.000E+0
63	2.0347E+05	1.5322E-05		0.000E+0
64	2.0354E+05	9.5880E-06		0.000E+0
65	2.0372E+05	2.9140E-06		0.000E+0
66	2.0412E+05	1.8706E-04	E1	0.000E+0
67	2.0544E+05	4.6060E-05	M1E2	0.000E+0
68	2.0890E+05	6.2980E-06		0.000E+0
69	2.0901E+05	8.8360E-06		0.000E+0
70	2.0944E+05	2.7260E-06		0.000E+0
71	2.1039E+05	1.9740E-06		0.000E+0
72	2.1105E+05	7.0500E-06	M1E2	0.000E+0
73	2.1285E+05	8.4600E-06		0.000E+0
74	2.1298E+05	3.2774E-04	E2	0.000E+0
75	2.1403E+05	4.1360E-06		0.000E+0
76	2.1531E+05	1.1938E-05		0.000E+0
77	2.1590E+05	4.7000E-05		0.000E+0
78	2.1770E+05	2.9908E-04	E1	0.000E+0
79	2.1822E+05	1.0617E-03	E1	0.000E+0
80	2.1883E+05	4.7940E-05		0.000E+0
81	2.1902E+05	9.4000E-06		0.000E+0
82	2.1955E+05	9.1180E-06		0.000E+0
83	2.2060E+05	2.7260E-06		0.000E+0
84	2.2163E+05	4.6060E-06		0.000E+0
85	2.2230E+05	3.1960E-06		0.000E+0
86	2.2398E+05	5.7340E-06		0.000E+0
87	2.2418E+05	5.4520E-06		0.000E+0
88	2.2501E+05	2.3500E-06		0.000E+0
89	2.2566E+05	2.5380E-05		0.000E+0
90	2.2624E+05	4.8880E-06		0.000E+0
91	2.2649E+05	6.0160E-06		0.000E+0
92	2.2658E+05	7.5200E-06		0.000E+0
93	2.2797E+05	1.8988E-05		0.000E+0
94	2.2812E+05	3.9480E-06		0.000E+0
95	2.2918E+05	1.9740E-06		0.000E+0
96	2.2960E+05	3.0080E-05		0.000E+0
97	2.2990E+05	1.9928E-05		0.000E+0
98	2.3023E+05	5.1700E-04		0.000E+0
99	2.3199E+05	3.1020E-06		0.000E+0
100	2.3323E+05	5.1700E-06		0.000E+0
101	2.3358E+05	4.3240E-05		0.000E+0
102	2.3513E+05	2.6320E-05		0.000E+0
103	2.3538E+05	5.5171E-04	E1	0.000E+0
104	2.3618E+05	8.3660E-05		0.000E+0
105	2.3691E+05	3.1020E-06		0.000E+0
106	2.3738E+05	5.2640E-06		0.000E+0
107	2.3989E+05	4.4180E-06		0.000E+0
108	2.4032E+05	3.4780E-06		0.000E+0
109	2.4131E+05	3.4780E-06		0.000E+0
110	2.4145E+05	4.3240E-06		0.000E+0
111	2.4214E+05	1.8518E-05		0.000E+0
112	2.4474E+05	5.4520E-06		0.000E+0
113	2.4542E+05	7.2869E-05	M1E2	0.000E+0
114	2.4772E+05	2.5944E-05		0.000E+0
115	2.4802E+05	4.6060E-06		0.000E+0
116	2.5095E+05	3.7600E-06		0.000E+0
117	2.5141E+05	5.8280E-06		0.000E+0
118	2.5193E+05	3.7600E-05		0.000E+0
119	2.5230E+05	5.9220E-06		0.000E+0
120	2.5395E+05	2.7542E-04	E1	0.000E+0
121	2.5432E+05	7.9900E-06		0.000E+0
122	2.5567E+05	8.9519E-03	E1	0.000E+0
123	2.5655E+05	1.1656E-05		0.000E+0
124	2.5727E+05	2.6320E-06		0.000E+0
125	2.5863E+05	4.2300E-06		0.000E+0
126	2.6066E+05	2.3500E-06		0.000E+0
127	2.6101E+05	1.4476E-05		0.000E+0
128	2.6292E+05	3.2900E-06		0.000E+0
129	2.6389E+05	3.7600E-06		0.000E+0
130	2.6443E+05	6.0160E-05	E1	0.000E+0

131	2.6587E+05	3.4780E-06		0.000E+0
132	2.6653E+05	6.8620E-06		0.000E+0
133	2.7144E+05	4.1360E-06		0.000E+0
134	2.7282E+05	2.9140E-06		0.000E+0
135	2.7296E+05	9.6820E-06		0.000E+0
136	2.7603E+05	1.3348E-05		0.000E+0
137	2.7755E+05	1.2151E-02	E2	0.000E+0
138	2.7783E+05	4.4180E-04		0.000E+0
139	2.7823E+05	5.8280E-06		0.000E+0
140	2.7879E+05	5.0760E-06		0.000E+0
141	2.7929E+05	5.1700E-06		0.000E+0
142	2.8065E+05	7.2722E-05	E2	0.000E+0
143	2.8082E+05	1.2690E-05		0.000E+0
144	2.8160E+05	9.1180E-06		0.000E+0
145	2.8273E+05	7.7554E-04	E1	0.000E+0
146	2.8397E+05	1.0530E-04	E1	0.000E+0
147	2.8436E+05	6.8620E-06		0.000E+0
148	2.8566E+05	4.5120E-06		0.000E+0
149	2.8624E+05	1.9082E-05		0.000E+0
150	2.8687E+05	4.4180E-06		0.000E+0
151	2.8726E+05	3.9480E-06		0.000E+0
152	2.8800E+05	8.4600E-06		0.000E+0
153	2.8808E+05	1.1280E-05		0.000E+0
154	2.8933E+05	1.7202E-05	M1	0.000E+0
155	2.9084E+05	4.3240E-06		0.000E+0
156	2.9175E+05	9.3060E-06		0.000E+0
157	2.9190E+05	4.6848E-05	E1	0.000E+0
158	2.9251E+05	1.8894E-05		0.000E+0
159	2.9515E+05	4.4180E-06		0.000E+0
160	2.9548E+05	7.8020E-06		0.000E+0
161	2.9568E+05	9.4605E-05	E1	0.000E+0
162	2.9606E+05	2.7260E-05		0.000E+0
163	2.9824E+05	4.6060E-06		0.000E+0
164	2.9929E+05	3.8540E-06		0.000E+0
165	2.9961E+05	1.8424E-05		0.000E+0
166	3.0113E+05	1.5040E-05		0.000E+0
167	3.0123E+05	7.3320E-05	E2	0.000E+0
168	3.0166E+05	5.2640E-06		0.000E+0
169	3.0180E+05	8.1780E-05	E2	0.000E+0
170	3.0369E+05	3.6660E-06		0.000E+0
171	3.0396E+05	2.1620E-06		0.000E+0
172	3.0427E+05	5.0760E-06		0.000E+0
173	3.0548E+05	4.0420E-06		0.000E+0
174	3.0564E+05	1.1092E-05		0.000E+0
175	3.0609E+05	5.0760E-06		0.000E+0
176	3.0762E+05	6.9560E-06		0.000E+0
177	3.0820E+05	2.5380E-06		0.000E+0
178	3.0843E+05	6.3920E-06	M1	0.000E+0
179	3.0876E+05	3.6660E-06		0.000E+0
180	3.0928E+05	1.8800E-05		0.000E+0
181	3.1010E+05	3.1960E-06		0.000E+0
182	3.1166E+05	2.4722E-05	M1	0.000E+0
183	3.1247E+05	4.0420E-06		0.000E+0
184	3.1417E+05	6.2980E-06	M1	0.000E+0
185	3.1500E+05	1.3160E-05		0.000E+0
186	3.1504E+05	4.0037E-05	E1	0.000E+0
187	3.1573E+05	4.7000E-06		0.000E+0
188	3.1683E+05	7.1440E-05		0.000E+0
189	3.1702E+05	5.8280E-06		0.000E+0
190	3.1752E+05	5.5460E-06		0.000E+0
191	3.1834E+05	2.2184E-05		0.000E+0
192	3.1938E+05	4.0420E-06		0.000E+0
193	3.1986E+05	9.5880E-06		0.000E+0
194	3.2001E+05	2.4440E-06		0.000E+0
195	3.2036E+05	8.6480E-06		0.000E+0
196	3.2189E+05	7.6140E-06		0.000E+0
197	3.2214E+05	8.2720E-06		0.000E+0
198	3.2256E+05	3.7600E-05	M1	0.000E+0
199	3.2380E+05	4.7940E-06		0.000E+0
200	3.2578E+05	2.2842E-05		0.000E+0
201	3.2828E+05	1.8330E-04	M1	0.000E+0
202	3.2887E+05	8.9300E-06		0.000E+0
203	3.2982E+05	6.4714E-05	M1	0.000E+0
204	3.3028E+05	7.4260E-06		0.000E+0
205	3.3121E+05	7.1440E-06		0.000E+0
206	3.3196E+05	8.4600E-06		0.000E+0
207	3.3271E+05	7.5177E-05	E1	0.000E+0
208	3.3453E+05	8.3660E-06		0.000E+0

209	3.3473E+05	7.3320E-06		0.000E+0
210	3.3587E+05	1.3912E-05		0.000E+0
211	3.3617E+05	8.9424E-04	E1	0.000E+0
212	3.3735E+05	6.9560E-06		0.000E+0
213	3.3777E+05	4.7000E-06		0.000E+0
214	3.3898E+05	6.2980E-04	E1	0.000E+0
215	3.4173E+05	8.7420E-04	M1	0.000E+0
216	3.4215E+05	5.7340E-05		0.000E+0
217	3.4321E+05	2.5474E-05	M1	0.000E+0
218	3.4389E+05	2.3500E-06		0.000E+0
219	3.4504E+05	1.3630E-05		0.000E+0
220	3.4524E+05	1.0340E-05		0.000E+0
221	3.4579E+05	3.4780E-05	E1	0.000E+0
222	3.4656E+05	6.5800E-05		0.000E+0
223	3.4746E+05	2.7354E-05	M1E2	0.000E+0
224	3.4826E+05	8.7420E-06	M1	0.000E+0
225	3.4911E+05	1.4100E-05		0.000E+0
226	3.4944E+05	1.0716E-05		0.000E+0
227	3.4971E+05	5.0760E-06		0.000E+0
228	3.5087E+05	7.8960E-06		0.000E+0
229	3.5107E+05	4.8880E-06		0.000E+0
230	3.5206E+05	1.3160E-05	M1E2	0.000E+0
231	3.5359E+05	3.2900E-06		0.000E+0
232	3.5376E+05	2.9140E-06		0.000E+0
233	3.5512E+05	5.2640E-06		0.000E+0
234	3.5787E+05	7.5200E-06		0.000E+0
235	3.5834E+05	6.2040E-05		0.000E+0
236	3.5916E+05	1.3160E-05		0.000E+0
237	3.5960E+05	6.7680E-05		0.000E+0
238	3.6060E+05	6.2040E-06		0.000E+0
239	3.6072E+05	1.3160E-05		0.000E+0
240	3.6152E+05	6.7680E-06		0.000E+0
241	3.6184E+05	4.7940E-06		0.000E+0
242	3.6272E+05	1.3160E-05		0.000E+0
243	3.6326E+05	3.8540E-05	M1	0.000E+0
244	3.6344E+05	4.4180E-05	M1	0.000E+0
245	3.6506E+05	1.5852E-03	E1	0.000E+0
246	3.6764E+05	1.2784E-05		0.000E+0
247	3.6884E+05	9.1180E-06		0.000E+0
248	3.7012E+05	6.7680E-06		0.000E+0
249	3.7044E+05	6.9560E-06		0.000E+0
250	3.7073E+05	9.7760E-06		0.000E+0
251	3.7148E+05	1.2314E-05	M1	0.000E+0
252	3.7298E+05	9.7760E-06		0.000E+0
253	3.7409E+05	1.0528E-05		0.000E+0
254	3.7592E+05	1.1468E-05	M1	0.000E+0
255	3.7699E+05	7.1440E-06		0.000E+0
256	3.7725E+05	7.5200E-06		0.000E+0
257	3.8034E+05	1.9552E-05	M1E2	0.000E+0
258	3.8135E+05	5.0760E-06		0.000E+0
259	3.8158E+05	1.4288E-05		0.000E+0
260	3.8265E+05	8.1780E-06		0.000E+0
261	3.8298E+05	1.6638E-05		0.000E+0
262	3.8307E+05	1.4664E-05		0.000E+0
263	3.8508E+05	1.5040E-05		0.000E+0
264	3.8635E+05	1.4758E-05		0.000E+0
265	3.8684E+05	2.0680E-05	M1E2	0.000E+0
266	3.8707E+05	8.4600E-06		0.000E+0
267	3.8779E+05	1.1186E-05		0.000E+0
268	3.8847E+05	1.7860E-05		0.000E+0
269	3.8883E+05	2.8249E-04	E1	0.000E+0
270	3.8984E+05	1.8800E-05		0.000E+0
271	3.9199E+05	1.9082E-05	M1	0.000E+0
272	3.9263E+05	1.0340E-05		0.000E+0
273	3.9462E+05	8.4600E-06		0.000E+0
274	3.9630E+05	1.2220E-05		0.000E+0
275	3.9654E+05	3.2900E-05		0.000E+0
276	3.9707E+05	2.9140E-06		0.000E+0
277	3.9788E+05	1.2220E-05	M1E2	0.000E+0
278	3.9886E+05	8.4600E-06		0.000E+0
279	3.9918E+05	4.5120E-05		0.000E+0
280	4.0216E+05	5.8280E-05	M1	0.000E+0
281	4.0323E+05	2.4440E-05	E2	0.000E+0
282	4.0793E+05	1.1468E-05		0.000E+0
283	4.0844E+05	8.2720E-05		0.000E+0
284	4.0876E+05	9.5880E-05		0.000E+0
285	4.0895E+05	4.0420E-05		0.000E+0
286	4.1008E+05	2.9140E-05	E2	0.000E+0

287	4.1090E+05	8.4600E-06		0.000E+0
288	4.1230E+05	3.1020E-05		0.000E+0
289	4.1247E+05	3.1960E-05	M1E2	0.000E+0
290	4.1363E+05	2.1620E-05		0.000E+0
291	4.1470E+05	3.1020E-05	E2	0.000E+0
292	4.1640E+05	1.2220E-05		0.000E+0
293	4.1707E+05	2.0680E-05		0.000E+0
294	4.1784E+05	2.5656E-04	E1	0.000E+0
295	4.1853E+05	3.0080E-05	M1	0.000E+0
296	4.1996E+05	2.4440E-05		0.000E+0
297	4.2117E+05	1.2122E-04	M1	0.000E+0
298	4.2374E+05	5.2837E-05	E2	0.000E+0
299	4.2469E+05	2.6320E-05		0.000E+0
300	4.2525E+05	3.9480E-05		0.000E+0
301	4.2653E+05	1.9740E-05		0.000E+0
302	4.2686E+05	2.9140E-05		0.000E+0
303	4.2750E+05	1.8800E-05		0.000E+0
304	4.2795E+05	2.0680E-05	M1	0.000E+0
305	4.2823E+05	2.1620E-05		0.000E+0
306	4.2890E+05	1.3160E-05		0.000E+0
307	4.2989E+05	3.2900E-05		0.000E+0
308	4.3036E+05	2.7260E-05		0.000E+0
309	4.3123E+05	1.7860E-05		0.000E+0
310	4.3207E+05	1.5040E-05		0.000E+0
311	4.3231E+05	2.4440E-05		0.000E+0
312	4.3276E+05	1.9740E-05		0.000E+0
313	4.3323E+05	8.1780E-06		0.000E+0
314	4.3491E+05	1.1280E-05		0.000E+0
315	4.3551E+05	4.6359E-04	E1	0.000E+0
316	4.3577E+05	9.9640E-05	M1	0.000E+0
317	4.3857E+05	6.5800E-05		0.000E+0
318	4.3883E+05	2.3169E-04	E2M1	1.100E+0
319	4.3924E+05	1.8894E-04	E2	0.000E+0
320	4.4307E+05	4.7000E-06		0.000E+0
321	4.4401E+05	2.4440E-05		0.000E+0
322	4.4492E+05	4.8235E-05		0.000E+0
323	4.4521E+05	2.7260E-05		0.000E+0
324	4.4568E+05	2.2560E-05	M1	0.000E+0
325	4.4765E+05	4.7000E-06		0.000E+0
326	4.4893E+05	4.7000E-06		0.000E+0
327	4.5072E+05	2.9140E-05		0.000E+0
328	4.5119E+05	4.7000E-06		0.000E+0
329	4.5318E+05	4.5120E-05	E2	0.000E+0
330	4.5368E+05	3.4780E-05		0.000E+0
331	4.5466E+05	4.3240E-05		0.000E+0
332	4.5501E+05	2.3500E-04		0.000E+0
333	4.5517E+05	3.2900E-04		0.000E+0
334	4.5648E+05	8.8360E-05	E2	0.000E+0
335	4.5780E+05	3.4780E-05	M1	0.000E+0
336	4.5858E+05	8.1780E-05	M1	0.000E+0
337	4.6051E+05	2.4722E-04	E1	0.000E+0
338	4.6365E+05	2.9140E-05	M1E2	0.000E+0
339	4.6437E+05	1.6920E-05		0.000E+0
340	4.6653E+05	1.4100E-05		0.000E+0
341	4.6844E+05	3.3840E-05	M1	0.000E+0
342	4.6937E+05	1.2220E-05		0.000E+0
343	4.7238E+05	4.1360E-05		0.000E+0
344	4.7238E+05	4.1360E-05		0.000E+0
345	4.7283E+05	2.4628E-04	E2	0.000E+0
346	4.7522E+05	1.4458E-04	E1	0.000E+0
347	4.7584E+05	4.5358E-04	E1	0.000E+0
348	4.7622E+05	5.3580E-05		0.000E+0
349	4.7674E+05	3.0080E-05		0.000E+0
350	4.7744E+05	6.1100E-05		0.000E+0
351	4.7781E+05	6.9560E-05		0.000E+0
352	4.7909E+05	3.4780E-05		0.000E+0
353	4.7963E+05	1.0960E-03	E1	0.000E+0
354	4.8063E+05	6.0160E-05		0.000E+0
355	4.8240E+05	2.4064E-04	M1E2	0.000E+0
356	4.8582E+05	6.4860E-05		0.000E+0
357	4.8749E+05	1.1092E-04	E2	0.000E+0
358	4.9086E+05	8.2720E-05		0.000E+0
359	4.9154E+05	2.5380E-04		0.000E+0
360	4.9171E+05	1.9740E-04		0.000E+0
361	4.9209E+05	5.3580E-05		0.000E+0
362	4.9258E+05	4.9820E-05	M1	0.000E+0
363	4.9379E+05	8.3660E-05		0.000E+0
364	4.9424E+05	6.4860E-05	M1	0.000E+0

365	4.9626E+05	3.1020E-05		0.000E+0
366	4.9689E+05	2.3500E-05		0.000E+0
367	4.9846E+05	6.5800E-05		0.000E+0
368	4.9866E+05	3.4586E-04	E1	0.000E+0
369	5.0007E+05	7.3320E-05		0.000E+0
370	5.0279E+05	1.5111E-03	E1	0.000E+0
371	5.0502E+05	1.3724E-04	M1	0.000E+0
372	5.0722E+05	4.6060E-05	M1	0.000E+0
373	5.0881E+05	9.7760E-05		0.000E+0
374	5.1237E+05	6.5800E-05		0.000E+0
375	5.1517E+05	3.1960E-05	M1	0.000E+0
376	5.1640E+05	1.2220E-05		0.000E+0
377	5.1880E+05	1.3471E-04	M1	0.000E+0
378	5.1896E+05	1.0340E-04		0.000E+0
379	5.2084E+05	4.1360E-05		0.000E+0
380	5.2353E+05	3.2524E-04	E1	0.000E+0
381	5.2618E+05	2.7260E-05		0.000E+0
382	5.2804E+05	2.5770E-03	E1	0.000E+0
383	5.2823E+05	1.0006E-03	E1	0.000E+0
384	5.3011E+05	5.4520E-05		0.000E+0
385	5.3191E+05	2.3444E-04	M1	0.000E+0
386	5.3288E+05	4.3240E-05		0.000E+0
387	5.3369E+05	5.1700E-05		0.000E+0
388	5.3646E+05	3.6660E-04	M1	0.000E+0
389	5.3709E+05	5.8280E-05		0.000E+0
390	5.3756E+05	1.0810E-04		0.000E+0
391	5.3849E+05	5.5460E-05	M1E2	0.000E+0
392	5.3962E+05	3.8404E-03	M1	0.000E+0
393	5.4035E+05	4.7000E-05		0.000E+0
394	5.4138E+05	6.5800E-05	M1E2	0.000E+0
395	5.4294E+05	6.0160E-05		0.000E+0
396	5.4358E+05	2.0680E-05		0.000E+0
397	5.4603E+05	1.4194E-04		0.000E+0
398	5.4758E+05	3.6660E-05		0.000E+0
399	5.5035E+05	2.4440E-05		0.000E+0
400	5.5142E+05	5.0760E-05	M1	0.000E+0
401	5.5353E+05	8.4600E-05	M1	0.000E+0
402	5.5561E+05	7.4260E-05		0.000E+0
403	5.5677E+05	7.3320E-05		0.000E+0
404	5.6035E+05	1.0246E-04	E2	0.000E+0
405	5.6153E+05	9.5880E-05		0.000E+0
406	5.6177E+05	2.5761E-04	E2M1	0.000E+0
407	5.6228E+05	3.0080E-05		0.000E+0
408	5.6297E+05	2.4440E-05		0.000E+0
409	5.6332E+05	1.3442E-04		0.000E+0
410	5.6364E+05	5.1700E-05		0.000E+0
411	5.6589E+05	3.7600E-05		0.000E+0
412	5.6662E+05	3.2900E-05		0.000E+0
413	5.6980E+05	6.8620E-05		0.000E+0
414	5.7044E+05	1.2126E-04		0.000E+0
415	5.7150E+05	1.2220E-04		0.000E+0
416	5.7180E+05	9.5410E-05		0.000E+0
417	5.7180E+05	9.5410E-05		0.000E+0
418	5.7420E+05	3.8540E-05	M1	0.000E+0
419	5.7817E+05	2.2560E-05		0.000E+0
420	5.8282E+05	7.4260E-05	M1	0.000E+0
421	5.8439E+05	4.3240E-05		0.000E+0
422	5.8593E+05	7.7080E-05		0.000E+0
423	5.8644E+05	3.7600E-04	E1	0.000E+0
424	5.8745E+05	1.1468E-04		0.000E+0
425	5.8806E+05	2.2560E-04	E1	0.000E+0
426	5.8893E+05	1.9740E-05		0.000E+0
427	5.9005E+05	1.1280E-05		0.000E+0
428	5.9291E+05	5.2572E-04	M1	0.000E+0
429	5.9511E+05	7.4260E-05		0.000E+0
430	5.9576E+05	1.8766E-03	E1	0.000E+0
431	5.9664E+05	8.5540E-05		0.000E+0
432	5.9749E+05	8.0840E-05	M1	0.000E+0
433	6.0008E+05	5.6400E-05		0.000E+0
434	6.0085E+05	2.7260E-05		0.000E+0
435	6.0133E+05	1.3254E-04		0.000E+0
436	6.0269E+05	2.6320E-05		0.000E+0
437	6.0433E+05	1.0246E-04	E1	0.000E+0
438	6.0645E+05	6.5062E-03	E1	0.000E+0
439	6.0747E+05	7.8020E-05		0.000E+0
440	6.0887E+05	4.1360E-05		0.000E+0
441	6.1190E+05	1.4852E-04	M1	0.000E+0
442	6.1338E+05	8.7420E-05	M1	0.000E+0

443	6.1593E+05	1.4100E-05		0.000E+0
444	6.1639E+05	1.2220E-05		0.000E+0
445	6.1790E+05	1.8800E-05		0.000E+0
446	6.1878E+05	2.8200E-05		0.000E+0
447	6.1952E+05	2.8944E-04	E1	0.000E+0
448	6.2071E+05	8.6480E-05		0.000E+0
449	6.2186E+05	9.7760E-05	E2M1	0.000E+0
450	6.2579E+05	5.2640E-05		0.000E+0
451	6.2720E+05	4.5120E-04	M1	0.000E+0
452	6.2901E+05	9.2590E-05		0.000E+0
453	6.2901E+05	9.2590E-05		0.000E+0
454	6.3092E+05	2.1620E-04		0.000E+0
455	6.3107E+05	7.6140E-04		0.000E+0
456	6.3230E+05	1.4946E-04	E2	0.000E+0
457	6.3334E+05	2.2560E-05		0.000E+0
458	6.3477E+05	8.0840E-05		0.000E+0
459	6.3569E+05	3.6660E-04	E2	0.000E+0
460	6.3724E+05	1.8800E-04		0.000E+0
461	6.3747E+05	2.8656E-03		0.000E+0
462	6.4608E+05	7.4317E-04	M1	0.000E+0
463	6.4743E+05	5.2640E-05		0.000E+0
464	6.5307E+05	7.3320E-05		0.000E+0
465	6.5357E+05	8.3660E-05		0.000E+0
466	6.5402E+05	5.6400E-05		0.000E+0
467	6.5467E+05	5.3580E-05		0.000E+0
468	6.6043E+05	3.1960E-04		0.000E+0
469	6.6086E+05	8.4600E-05	M1E2	0.000E+0
470	6.6144E+05	6.8620E-05		0.000E+0
471	6.6446E+05	2.4440E-04	E1	0.000E+0
472	6.6656E+05	2.9140E-04	E2	0.000E+0
473	6.6718E+05	8.4600E-05		0.000E+0
474	6.6929E+05	6.8793E-04	E1	0.000E+0
475	6.7231E+05	1.4758E-03	M1E2	0.000E+0
476	6.7415E+05	1.7339E-03	E1	0.000E+0
477	6.7545E+05	1.9834E-03	M1E2	0.000E+0
478	6.7574E+05	1.4100E-04		0.000E+0
479	6.7878E+05	2.7072E-04	E1	0.000E+0
480	6.8072E+05	1.8186E-03	E1	0.000E+0
481	6.8264E+05	4.8880E-05		0.000E+0
482	6.8440E+05	4.4180E-04	E1	0.000E+0
483	6.8636E+05	3.4863E-04	E1	0.000E+0
484	6.8825E+05	3.9574E-04	E1	0.000E+0
485	6.8886E+05	3.1565E-03	E1	0.000E+0
486	6.9113E+05	1.7296E-04	E1	0.000E+0
487	6.9215E+05	8.7420E-05		0.000E+0
488	6.9380E+05	1.0716E-04		0.000E+0
489	6.9467E+05	1.0152E-04	E2	0.000E+0
490	6.9732E+05	3.4780E-05		0.000E+0
491	6.9789E+05	8.6480E-05		0.000E+0
492	6.9860E+05	1.0904E-03	E2M1	0.000E+0
493	7.0061E+05	1.7672E-04		0.000E+0
494	7.0237E+05	1.4790E-04	M1E2	0.000E+0
495	7.0493E+05	4.8880E-05		0.000E+0
496	7.0572E+05	4.4180E-05		0.000E+0
497	7.0755E+05	1.5450E-03	E1	0.000E+0
498	7.0860E+05	1.4100E-04		0.000E+0
499	7.1029E+05	5.7340E-05		0.000E+0
500	7.1106E+05	1.1656E-04		0.000E+0
501	7.1252E+05	3.1960E-04		0.000E+0
502	7.1352E+05	3.1020E-04		0.000E+0
503	7.1448E+05	5.9220E-05		0.000E+0
504	7.1590E+05	1.5980E-05		0.000E+0
505	7.2147E+05	6.5800E-05		0.000E+0
506	7.2511E+05	1.0340E-04		0.000E+0
507	7.2736E+05	5.2640E-05		0.000E+0
508	7.3316E+05	1.2408E-04		0.000E+0
509	7.3431E+05	6.5800E-05		0.000E+0
510	7.3531E+05	1.3630E-03		0.000E+0
511	7.3656E+05	2.4440E-04	M1E2	0.000E+0
512	7.4199E+05	7.1440E-04	E1	0.000E+0
513	7.4308E+05	3.7582E-03	M1	0.000E+0
514	7.4494E+05	1.4100E-04		0.000E+0
515	7.4647E+05	2.2679E-04	E2	0.000E+0
516	7.4903E+05	7.5200E-04	E2	0.000E+0
517	7.5016E+05	3.1208E-03		0.000E+0
518	7.5191E+05	3.6928E-04	M1E2	0.000E+0
519	7.5646E+05	8.4600E-05		0.000E+0
520	7.5712E+05	2.1620E-04	E1	0.000E+0

521	7.5941E+05	3.1960E-04		0.000E+0
522	7.6172E+05	1.4100E-04		0.000E+0
523	7.6271E+05	1.3254E-03	E1	0.000E+0
524	7.6398E+05	7.9354E-04	E2	0.000E+0
525	7.6535E+05	3.7600E-04		0.000E+0
526	7.6809E+05	7.8020E-04		0.000E+0
527	7.6843E+05	3.9830E-03	M1	0.000E+0
528	7.6988E+05	1.0391E-03	E2	0.000E+0
529	7.7180E+05	1.3160E-04	M1	0.000E+0
530	7.7292E+05	1.9740E-04		0.000E+0
531	7.7449E+05	1.0340E-04		0.000E+0
532	7.7566E+05	5.6400E-05		0.000E+0
533	7.7698E+05	8.4382E-04	M1	0.000E+0
534	7.7813E+05	3.1020E-04		0.000E+0
535	7.7966E+05	1.0246E-03		0.000E+0
536	7.8017E+05	2.5050E-02	E1	0.000E+0
537	7.8231E+05	3.3431E-03	E1	0.000E+0
538	7.8549E+05	1.7631E-03	M1	0.000E+0
539	7.8675E+05	2.1620E-04		0.000E+0
540	7.9089E+05	7.8160E-04	E1	0.000E+0
541	7.9473E+05	1.7390E-04		0.000E+0
542	7.9473E+05	1.7390E-04		0.000E+0
543	7.9525E+05	9.1180E-04	M1	0.000E+0
544	7.9663E+05	2.2560E-04		0.000E+0
545	8.0401E+05	8.4600E-05		0.000E+0
546	8.0830E+05	1.0904E-04		0.000E+0
547	8.1010E+05	1.1092E-04		0.000E+0
548	8.1465E+05	2.3634E-03	E1	0.000E+0
549	8.1642E+05	1.5886E-03		0.000E+0
550	8.1803E+05	2.7260E-04		0.000E+0
551	8.1956E+05	5.9690E-04		0.000E+0
552	8.1956E+05	5.9690E-04		0.000E+0
553	8.2008E+05	3.0738E-03		0.000E+0
554	8.2270E+05	1.3160E-04		0.000E+0
555	8.2412E+05	3.4649E-03	E1	0.000E+0
556	8.2570E+05	3.1020E-04		0.000E+0
557	8.2711E+05	1.6920E-04		0.000E+0
558	8.2778E+05	5.4609E-04	E1	0.000E+0
559	8.2939E+05	2.7260E-04		0.000E+0
560	8.3053E+05	1.9740E-04		0.000E+0
561	8.3289E+05	7.7080E-04	E1	0.000E+0
562	8.3289E+05	7.7397E-04	M1E2	0.000E+0
563	8.3588E+05	3.0080E-04		0.000E+0
564	8.3718E+05	5.5460E-04		0.000E+0
565	8.3831E+05	2.3500E-04	M1E2	0.000E+0
566	8.4322E+05	1.8800E-04		0.000E+0
567	8.4681E+05	7.9394E-04	E2M1	0.000E+0
568	8.4777E+05	1.9740E-04		0.000E+0
569	8.4831E+05	2.9140E-04	M1	0.000E+0
570	8.5133E+05	6.6740E-04	M1	0.000E+0
571	8.5289E+05	2.8200E-03		0.000E+0
572	8.5289E+05	2.8200E-03		0.000E+0
573	8.5329E+05	4.4180E-04		0.000E+0
574	8.5580E+05	1.3160E-04		0.000E+0
575	8.5833E+05	4.9820E-04		0.000E+0
576	8.5985E+05	9.7909E-04	E1	0.000E+0
577	8.6040E+05	5.9310E-04	E1	0.000E+0
578	8.6131E+05	1.6920E-04		0.000E+0
579	8.6304E+05	3.2900E-04		0.000E+0
580	8.6602E+05	2.0962E-03	M1	0.000E+0
581	8.6775E+05	2.2550E-03	E2	0.000E+0
582	8.7020E+05	2.1714E-03		0.000E+0
583	8.7089E+05	3.2430E-03		0.000E+0
584	8.7089E+05	3.2430E-03		0.000E+0
585	8.7089E+05	3.3840E-03		0.000E+0
586	8.7203E+05	3.4780E-04		0.000E+0
587	8.7500E+05	4.3304E-03	E1	0.000E+0
588	8.7932E+05	3.5381E-03	M1	0.000E+0
589	8.8049E+05	1.8800E-04		0.000E+0
590	8.8418E+05	7.0754E-04	E2	0.000E+0
591	8.8612E+05	4.8880E-04		0.000E+0
592	8.8774E+05	1.7578E-03		0.000E+0
593	8.9124E+05	5.9220E-04		0.000E+0
594	8.9330E+05	4.4180E-04		0.000E+0
595	8.9699E+05	1.2596E-03		0.000E+0
596	8.9751E+05	3.2712E-02	E1	0.000E+0
597	8.9762E+05	2.9328E-02	E1	0.000E+0
598	8.9969E+05	8.5540E-04		0.000E+0

599	9.0207E+05	1.3818E-03		0.000E+0
600	9.0263E+05	3.8540E-03		0.000E+0
601	9.0649E+05	1.6379E-03	E1	0.000E+0
602	9.0957E+05	7.2380E-04		0.000E+0
603	9.1022E+05	2.4440E-04		0.000E+0
604	9.1340E+05	3.0080E-04		0.000E+0
605	9.1503E+05	1.0730E-02	E1	0.000E+0
606	9.1750E+05	3.6660E-03		0.000E+0
607	9.1750E+05	3.6660E-03		0.000E+0
608	9.1750E+05	3.6660E-03		0.000E+0
609	9.1821E+05	6.7680E-04		0.000E+0
610	9.2026E+05	2.2560E-04		0.000E+0
611	9.2253E+05	6.0160E-04		0.000E+0
612	9.2253E+05	1.8166E-03		0.000E+0
613	9.2372E+05	1.6920E-04		0.000E+0
614	9.2565E+05	8.4879E-04	E2	0.000E+0
615	9.3051E+05	3.9480E-04		0.000E+0
616	9.3630E+05	8.7420E-04		0.000E+0
617	9.3853E+05	3.2900E-04	M1	0.000E+0
618	9.4031E+05	5.6400E-04		0.000E+0
619	9.4120E+05	8.2720E-04	M1E2	0.000E+0
620	9.4234E+05	1.4288E-03	M1E2	0.000E+0
621	9.4418E+05	8.5649E-02	E1	0.000E+0
622	9.4465E+05	4.0420E-03		0.000E+0
623	9.4825E+05	4.7000E-04	M1E2	0.000E+0
624	9.5296E+05	1.9294E-03	E1	0.000E+0
625	9.5431E+05	1.6877E-03	E2	0.000E+0
626	9.5607E+05	1.3724E-03		0.000E+0
627	9.6003E+05	1.4100E-03		0.000E+0
628	9.6212E+05	5.4587E-02	E1	0.000E+0
629	9.6597E+05	9.7207E-04	M1E2	0.000E+0
630	9.6820E+05	2.8200E-04		0.000E+0
631	9.7261E+05	3.2900E-04		0.000E+0
632	9.7543E+05	1.3066E-03		0.000E+0
633	9.7714E+05	3.8680E-02	E1	0.000E+0
634	9.7940E+05	4.1360E-04		0.000E+0
635	9.8275E+05	4.8880E-04		0.000E+0
636	9.8402E+05	1.1280E-03		0.000E+0
637	9.8687E+05	1.6563E-03	E1	0.000E+0
638	9.9269E+05	1.0998E-03	M1	0.000E+0
639	9.9457E+05	1.0474E-03	M1E2	0.000E+0
640	9.9841E+05	1.4893E-02	E2	0.000E+0
641	1.0008E+06	2.3659E-03	E2	0.000E+0
642	1.0027E+06	1.3348E-03		0.000E+0
643	1.0040E+06	1.1133E-02	E2M1	0.000E+0
644	1.0058E+06	1.0622E-03		0.000E+0
645	1.0073E+06	2.7763E-03	M1	0.000E+0
646	1.0102E+06	5.4581E-03	E1	0.000E+0
647	1.0140E+06	5.5460E-04	E2	0.000E+0
648	1.0187E+06	4.6060E-04		0.000E+0
649	1.0212E+06	3.4780E-04	E2	0.000E+0
650	1.0234E+06	2.7260E-04		0.000E+0
651	1.0253E+06	1.4351E-03	M1	0.000E+0
652	1.0283E+06	1.0385E-03	M1	0.000E+0
653	1.0301E+06	4.4180E-04		0.000E+0
654	1.0308E+06	1.3160E-04		0.000E+0
655	1.0345E+06	3.5005E-03	E1	0.000E+0
656	1.0359E+06	7.3320E-04	M1E2	0.000E+0
657	1.0372E+06	4.1360E-04		0.000E+0
658	1.0400E+06	3.1960E-04		0.000E+0
659	1.0421E+06	1.2314E-03		0.000E+0
660	1.0456E+06	3.2900E-04		0.000E+0
661	1.0474E+06	5.1700E-04		0.000E+0
662	1.0497E+06	5.8280E-04		0.000E+0
663	1.0517E+06	7.6140E-04		0.000E+0
664	1.0533E+06	7.8960E-04		0.000E+0
665	1.0563E+06	4.3240E-04		0.000E+0
666	1.0603E+06	5.7340E-04	M1E2	0.000E+0
667	1.0617E+06	5.2640E-04		0.000E+0
668	1.0624E+06	1.4006E-03		0.000E+0
669	1.0688E+06	1.5040E-04		0.000E+0
670	1.0714E+06	5.0760E-04		0.000E+0
671	1.0727E+06	7.7080E-04		0.000E+0
672	1.0742E+06	3.6660E-04		0.000E+0
673	1.0771E+06	2.1620E-04		0.000E+0
674	1.0790E+06	6.0160E-04		0.000E+0
675	1.0810E+06	2.0680E-03		0.000E+0
676	1.0824E+06	5.2640E-04		0.000E+0

677	1.0889E+06	4.7940E-04	M1	0.000E+0
678	1.0906E+06	6.2040E-04		0.000E+0
679	1.0917E+06	1.0622E-03	M1E2	0.000E+0
680	1.0944E+06	1.6544E-03		0.000E+0
681	1.0970E+06	1.7995E-02	E2	0.000E+0
682	1.1003E+06	7.5200E-04		0.000E+0
683	1.1056E+06	6.4860E-04		0.000E+0
684	1.1077E+06	4.5221E-02	E2	0.000E+0
685	1.1082E+06	4.5120E-03		0.000E+0
686	1.1119E+06	5.2640E-04		0.000E+0
687	1.1165E+06	1.1399E-02	E2	0.000E+0
688	1.1192E+06	3.1277E-02	E2	0.000E+0
689	1.1260E+06	1.2784E-03	E1	0.000E+0
690	1.1292E+06	1.5792E-03		0.000E+0
691	1.1308E+06	1.8048E-03		0.000E+0
692	1.1347E+06	3.9480E-04		0.000E+0
693	1.1361E+06	6.4860E-04		0.000E+0
694	1.1396E+06	1.0340E-03	M1E2	0.000E+0
695	1.1415E+06	1.4489E-02	E1	0.000E+0
696	1.1453E+06	2.1665E-03	E2	0.000E+0
697	1.1468E+06	1.3066E-03	M1E2	0.000E+0
698	1.1497E+06	2.1620E-04		0.000E+0
699	1.1568E+06	6.4860E-04		0.000E+0
700	1.1592E+06	8.5540E-04		0.000E+0
701	1.1613E+06	4.6060E-04		0.000E+0
702	1.1669E+06	1.1938E-03	M1	0.000E+0
703	1.1724E+06	9.1180E-04		0.000E+0
704	1.1748E+06	4.4180E-04		0.000E+0
705	1.1778E+06	9.6820E-04		0.000E+0
706	1.1804E+06	5.9407E-03	M1	0.000E+0
707	1.1840E+06	2.4722E-02		0.000E+0
708	1.1860E+06	4.2854E-02	E2	0.000E+0
709	1.1871E+06	3.7767E-02	E2	0.000E+0
710	1.1953E+06	6.2980E-04		0.000E+0
711	1.1972E+06	7.1440E-04	M1	0.000E+0
712	1.2047E+06	6.4860E-04		0.000E+0
713	1.2071E+06	5.4520E-04	M1E2	0.000E+0
714	1.2090E+06	4.4180E-04	M1	0.000E+0
715	1.2155E+06	9.4000E-04	M1E2	0.000E+0
716	1.2187E+06	1.3160E-03		0.000E+0
717	1.2199E+06	6.3097E-03	E2	0.000E+0
718	1.2227E+06	4.8880E-04		0.000E+0
719	1.2264E+06	7.1440E-04	M1	0.000E+0
720	1.2291E+06	6.7680E-04		0.000E+0
721	1.2338E+06	1.3066E-03	E1	0.000E+0
722	1.2362E+06	9.9640E-04		0.000E+0
723	1.2376E+06	5.4645E-03	E2M1	0.000E+0
724	1.2412E+06	5.6400E-04		0.000E+0
725	1.2446E+06	9.9640E-04	M1E2	0.000E+0
726	1.2494E+06	4.3240E-04		0.000E+0
727	1.2560E+06	2.7684E-03	E2	0.000E+0
728	1.2599E+06	1.0735E-02	E2	0.000E+0
729	1.2635E+06	1.6462E-02	E1	0.000E+0
730	1.2645E+06	2.8200E-03	E1	0.000E+0
731	1.2703E+06	1.6356E-03	E1	0.000E+0
732	1.2749E+06	4.8880E-04		0.000E+0
733	1.2790E+06	5.8378E-03	E2	0.000E+0
734	1.2839E+06	8.4600E-04	E2	0.000E+0
735	1.2896E+06	6.2040E-04	M1E2	0.000E+0
736	1.2946E+06	8.8360E-04	E1	0.000E+0
737	1.2967E+06	5.6400E-04		0.000E+0
738	1.3009E+06	6.4024E-03	E2	0.000E+0
739	1.3022E+06	1.0340E-03		0.000E+0
740	1.3076E+06	1.2032E-03	E1	0.000E+0
741	1.3121E+06	1.3818E-03	E1	0.000E+0
742	1.3149E+06	9.4940E-04	E1	0.000E+0
743	1.3205E+06	6.5800E-04		0.000E+0
744	1.3234E+06	1.7026E-02	E1	0.000E+0
745	1.3272E+06	7.9084E-03	E2	0.000E+0
746	1.3296E+06	1.5040E-03	M1	0.000E+0
747	1.3313E+06	1.8800E-03		0.000E+0
748	1.3479E+06	2.4440E-03	M1	0.000E+0
749	1.3534E+06	1.4476E-03	M1E2	0.000E+0
750	1.3609E+06	6.5800E-04		0.000E+0
751	1.3713E+06	3.3840E-03	E1	0.000E+0
752	1.3729E+06	4.8952E-03	E2	0.000E+0
753	1.3779E+06	2.2104E-03	E1	0.000E+0
754	1.3811E+06	6.5800E-04		0.000E+0

755	1.3931E+06	1.5040E-03		0.000E+0
756	1.3999E+06	2.5380E-04		0.000E+0
757	1.4059E+06	2.3030E-03	M1	0.000E+0
758	1.4080E+06	6.5800E-04		0.000E+0
759	1.4197E+06	1.0340E-03		0.000E+0
760	1.4230E+06	8.4600E-04		0.000E+0
761	1.4282E+06	8.4600E-04		0.000E+0
762	1.4339E+06	1.6920E-03	M1	0.000E+0
763	1.4380E+06	8.0840E-03		0.000E+0
764	1.4403E+06	1.6920E-03		0.000E+0
765	1.4532E+06	9.4000E-04		0.000E+0
766	1.4562E+06	1.3160E-03	E1	0.000E+0
767	1.4592E+06	1.1280E-03		0.000E+0
768	1.4625E+06	1.6920E-03		0.000E+0
769	1.4659E+06	9.4000E-04		0.000E+0
770	1.4697E+06	8.4600E-04		0.000E+0
771	1.4745E+06	8.4600E-04		0.000E+0
772	1.4774E+06	6.5800E-04		0.000E+0
773	1.4920E+06	1.2220E-03		0.000E+0
774	1.4996E+06	1.0340E-03		0.000E+0
775	1.5055E+06	7.5200E-04		0.000E+0
776	1.5096E+06	1.4006E-03		0.000E+0
777	1.5175E+06	6.8695E-03	E2	0.000E+0
778	1.5224E+06	8.2720E-04		0.000E+0
779	1.5301E+06	2.8984E-03	E2	0.000E+0
780	1.5361E+06	6.3920E-04		0.000E+0
781	1.5406E+06	7.2380E-04		0.000E+0
782	1.5439E+06	4.7940E-04		0.000E+0
783	1.5518E+06	5.4520E-04	M1E2	0.000E+0
784	1.5551E+06	4.5120E-04		0.000E+0
785	1.5587E+06	7.8020E-04		0.000E+0
786	1.5639E+06	1.8236E-03	E1	0.000E+0
787	1.5846E+06	8.4600E-04		0.000E+0
788	1.5882E+06	3.2900E-03		0.000E+0
789	1.5956E+06	4.3240E-04		0.000E+0
790	1.6357E+06	1.0998E-03		0.000E+0
791	1.6400E+06	1.5980E-03		0.000E+0
792	1.6449E+06	1.8800E-03		0.000E+0
793	1.6516E+06	9.0240E-04		0.000E+0
794	1.6580E+06	1.2220E-03		0.000E+0
795	1.6638E+06	3.8540E-03		0.000E+0
796	1.6743E+06	1.7390E-03		0.000E+0
797	1.6833E+06	9.6820E-04		0.000E+0
798	1.6917E+06	2.3500E-03		0.000E+0
799	1.7083E+06	1.5040E-03		0.000E+0
800	1.7128E+06	1.4100E-03		0.000E+0
801	1.7128E+06	1.4100E-03		0.000E+0
802	1.7240E+06	1.2220E-03		0.000E+0
803	1.7377E+06	1.6920E-03		0.000E+0
804	1.7535E+06	7.5200E-04		0.000E+0
805	1.7593E+06	6.5800E-04		0.000E+0
806	1.7748E+06	3.5720E-03		0.000E+0
807	1.7821E+06	2.5380E-03		0.000E+0
808	1.7860E+06	2.2560E-03		0.000E+0
809	1.7955E+06	2.1620E-03		0.000E+0
810	1.8005E+06	1.6920E-03		0.000E+0
811	1.8152E+06	1.4100E-03		0.000E+0
812	1.8152E+06	1.4100E-03		0.000E+0
813	1.8349E+06	2.6320E-03		0.000E+0
814	1.8571E+06	5.2640E-03		0.000E+0
815	1.8648E+06	2.9140E-03		0.000E+0
816	1.8701E+06	1.4100E-03		0.000E+0
817	1.8784E+06	2.1620E-03		0.000E+0
818	1.8831E+06	2.1620E-03		0.000E+0
819	1.8883E+06	5.7340E-03		0.000E+0
820	1.9030E+06	9.4000E-04		0.000E+0
821	1.9107E+06	1.5980E-03		0.000E+0
822	1.9435E+06	4.7940E-03		0.000E+0
823	1.9560E+06	7.6140E-03		0.000E+0
824	1.9710E+06	4.2300E-03		0.000E+0
825	1.9887E+06	2.1620E-03		0.000E+0
826	2.0147E+06	4.6060E-03		0.000E+0
827	2.0239E+06	3.1020E-03		0.000E+0
828	2.0407E+06	3.5720E-03		0.000E+0
829	2.0593E+06	2.0680E-03		0.000E+0
830	2.1804E+06	4.2300E-03		0.000E+0
831	3.7002E+06	2.6320E-03		0.000E+0
832	3.7758E+06	1.6920E-03	E1	0.000E+0

833	3.7977E+06	2.6320E-03	E1	0.000E+0
834	3.8265E+06	1.9740E-03	E1	0.000E+0
835	3.9213E+06	1.0340E-03		0.000E+0
836	3.9721E+06	1.3160E-03		0.000E+0
837	3.9892E+06	2.7260E-03		0.000E+0
838	4.0584E+06	2.1620E-03	E1	0.000E+0
839	4.0906E+06	2.6320E-03	E1	0.000E+0
840	4.1426E+06	1.6920E-03	E1	0.000E+0
841	4.1873E+06	6.5800E-04		0.000E+0
842	4.2757E+06	1.5980E-03		0.000E+0
843	4.2897E+06	1.6920E-03		0.000E+0
844	4.3045E+06	1.7860E-03	E1	0.000E+0
845	4.3103E+06	2.0680E-03	E1	0.000E+0
846	4.3448E+06	1.4100E-03	M1E2	0.000E+0
847	4.4024E+06	1.2220E-03	E1	0.000E+0
848	4.4884E+06	1.7860E-03	E1	0.000E+0
849	4.5008E+06	1.5040E-03	E1	0.000E+0
850	4.5255E+06	1.3160E-03		0.000E+0
851	4.5853E+06	9.9640E-04		0.000E+0
852	4.6492E+06	1.1092E-03		0.000E+0
853	4.6658E+06	8.2720E-04		0.000E+0
854	4.6733E+06	1.2972E-03		0.000E+0
855	4.6900E+06	1.0246E-03		0.000E+0
856	4.7086E+06	9.4000E-04		0.000E+0
857	4.7364E+06	1.1656E-03		0.000E+0
858	4.7417E+06	1.5228E-03		0.000E+0
859	4.7660E+06	8.2720E-04		0.000E+0
860	4.7873E+06	1.2220E-03	E1	0.000E+0
861	4.7957E+06	1.1374E-03		0.000E+0
862	4.8703E+06	1.5510E-03	E1	0.000E+0
863	4.8769E+06	2.1620E-03	E1	0.000E+0
864	4.8916E+06	1.0340E-03		0.000E+0
865	4.9082E+06	8.8360E-04		0.000E+0
866	4.9252E+06	6.7680E-03	E1	0.000E+0
867	4.9395E+06	1.8800E-03	E1	0.000E+0
868	4.9511E+06	1.1656E-03	E1	0.000E+0
869	4.9556E+06	6.9560E-04		0.000E+0
870	5.0025E+06	8.2720E-04		0.000E+0
871	5.0275E+06	1.3536E-03	E1	0.000E+0
872	5.0411E+06	8.2720E-04		0.000E+0
873	5.0582E+06	3.0080E-03	E1	0.000E+0
874	5.0924E+06	7.7080E-04		0.000E+0
875	5.1069E+06	9.1180E-04	E1	0.000E+0
876	5.1136E+06	8.5540E-04		0.000E+0
877	5.1424E+06	4.7000E-04		0.000E+0
878	5.1549E+06	1.8518E-03	E1	0.000E+0
879	5.1787E+06	3.3840E-03	E1	0.000E+0
880	5.1857E+06	9.6820E-04		0.000E+0
881	5.2386E+06	2.2654E-03	E1	0.000E+0
882	5.2502E+06	2.7260E-03	E1	0.000E+0
883	5.2651E+06	5.5460E-04		0.000E+0
884	5.2804E+06	9.1180E-04		0.000E+0
885	5.2931E+06	4.1360E-04		0.000E+0
886	5.3062E+06	1.3536E-03	E1	0.000E+0
887	5.3361E+06	8.8360E-04	E1	0.000E+0
888	5.3426E+06	7.1440E-04	E1	0.000E+0
889	5.3704E+06	6.3920E-04	E1	0.000E+0
890	5.4032E+06	3.7600E-03	E1	0.000E+0
891	5.4364E+06	2.0210E-03	E1	0.000E+0
892	5.4867E+06	5.8280E-04		0.000E+0
893	5.5041E+06	4.7000E-04		0.000E+0
894	5.5426E+06	3.1960E-03	E1	0.000E+0
895	5.5676E+06	2.4440E-04		0.000E+0
896	5.5821E+06	4.7000E-03	E1	0.000E+0
897	5.5927E+06	2.8200E-03	E1	0.000E+0
898	5.6098E+06	2.2090E-03	E1	0.000E+0
899	5.6542E+06	1.4100E-03		0.000E+0
900	5.6611E+06	3.4780E-03		0.000E+0
901	5.6687E+06	9.9640E-04		0.000E+0
902	5.6767E+06	3.6660E-03	E1	0.000E+0
903	5.6879E+06	4.4180E-04		0.000E+0
904	5.7143E+06	7.9900E-04		0.000E+0
905	5.7217E+06	7.1440E-04		0.000E+0
906	5.7838E+06	2.9140E-03	E1	0.000E+0
907	5.8162E+06	4.9820E-04		0.000E+0
908	5.8454E+06	4.1360E-04		0.000E+0
909	5.8531E+06	7.1440E-04		0.000E+0
910	5.8918E+06	5.8280E-04		0.000E+0

911	5.9032E+06	1.4100E-02	E1	0.000E+0
912	5.9125E+06	7.7080E-04		0.000E+0
913	5.9955E+06	1.5510E-03		0.000E+0
914	6.0064E+06	7.4260E-04		0.000E+0
915	6.0426E+06	5.6870E-04		0.000E+0
916	6.0426E+06	5.6870E-04		0.000E+0
917	6.0731E+06	3.2900E-04		0.000E+0
918	6.0796E+06	3.8540E-04		0.000E+0
919	6.1449E+06	1.7672E-03	E1	0.000E+0
920	6.4201E+06	3.5720E-03	E1	0.000E+0
921	6.6716E+06	2.2372E-03	E1	0.000E+0
922	6.7500E+06	2.7636E-02	E1	0.000E+0
923	6.9136E+06	1.4946E-03	M1	0.000E+0
924	6.9599E+06	2.4440E-04	M1	0.000E+0
925	7.8574E+06	1.6544E-04		0.000E+0

Total 2.2074E+00

Released energies, yields and stopping ranges

Process	Energy bin (eV)	Average energy (eV)	Yield	Range (microns)
IC gamma	7.95E+4-1.99E+5	1.461E+05	2.848E-01	4.927E+05
IC gamma	1.99E+5-4.99E+5	3.147E+05	3.940E-02	7.542E+05
IC gamma	4.99E+5-1.25E+6	9.834E+05	8.020E-01	1.110E+06
IC gamma	1.25E+6-3.14E+6	1.565E+06	2.518E-01	1.270E+06
IC gamma	3.14E+6-7.86E+6	5.392E+06	1.822E-01	1.807E+06
IC el.	2.92E+4-8.94E+4	5.867E+04	5.862E-01	5.791E+01
IC el.	8.94E+4-2.74E+5	1.476E+05	5.819E-02	2.779E+02
IC el.	2.74E+5-8.38E+5	5.657E+05	1.109E-03	2.111E+03
IC el.	8.38E+5-2.57E+6	1.084E+06	1.547E-03	4.817E+03
IC el.	2.57E+6-7.86E+6	5.066E+06	1.860E-05	2.534E+04
Auger KLL		3.473E+04	9.537E-03	2.305E+01
Auger KLX		4.114E+04	4.905E-03	3.108E+01
Auger KXY		4.756E+04	5.999E-04	4.010E+01
CK LLX		5.327E+02	4.940E-02	1.972E-02
Auger LMM		4.775E+03	3.033E-01	6.988E-01
Auger LMX		5.925E+03	1.077E-01	1.018E+00
Auger LXY		7.108E+03	9.460E-03	1.399E+00
CK MMX		1.842E+02	3.736E-01	4.946E-03
Auger MYX		9.118E+02	9.000E-01	4.439E-02
CK NNX		1.120E+02	2.420E+00	2.881E-03
Auger NXY		1.219E+02	2.273E-01	3.151E-03
CK OOX		1.694E+01	3.904E-01	3.394E-04
Auger OXY		4.324E+01	3.773E-03	1.038E-03
NR XYZ		1.533E+02	2.616E-06	4.028E-03
NR total		8.200E+02	4.800E+00	3.764E-02
K\$_{\alpha_1}\$ X-ray		4.306E+04	1.149E-01	6.587E+04
K\$_{\alpha_2}\$ X-ray		4.236E+04	6.177E-02	6.285E+04
K\$_{\alpha}\$ X-rays		4.281E+04	1.767E-01	6.481E+04
K\$_{\beta_1}\$ X-ray		4.876E+04	2.327E-02	9.199E+04
K\$_{\beta_2}\$ X-rays		5.001E+04	7.824E-03	9.836E+04
K\$_{\beta_3}\$ X-ray		4.862E+04	1.194E-02	9.126E+04
K\$_{\beta_4}\$ X-rays		5.014E+04	9.658E-05	9.899E+04
K\$_{\beta_5}\$ X-rays		4.909E+04	4.292E-04	9.364E+04
K\$_{\beta}\$ X-rays		4.895E+04	4.357E-02	9.295E+04
KM X-rays		4.872E+04	3.564E-02	9.176E+04
KMNO+ X-rays		4.900E+04	4.528E-02	9.320E+04
K X-rays		4.408E+04	2.220E-01	7.036E+04
L X-rays		6.458E+03	9.426E-02	1.903E+02
M X-rays		1.097E+03	8.775E-03	3.343E+00
N+ X-rays		1.605E+02	2.400E-04	2.528E-01
R total		3.198E+04	3.253E-01	2.737E+04

Vacancies; IC = 2

K	2.00000E+00	2.37044E-01
L1	2.00000E+00	2.19769E-02
L2	2.00000E+00	1.40724E-01
L3	4.00000E+00	1.51313E-01
M1	2.00000E+00	4.68100E-03
M2	2.00000E+00	3.25302E-02
M3	4.00000E+00	3.57786E-02
M4	4.00000E+00	3.32852E-04
M5	6.00000E+00	3.26379E-04
N1	2.00000E+00	1.18018E-03
N2	2.00000E+00	7.99092E-03
N3	4.00000E+00	8.80201E-03
N4	4.00000E+00	8.50532E-05

```

N5 6.00000E+00 8.28814E-05
N6 3.00000E+00 2.57996E-07
N7 4.00000E+00 3.10075E-07
O1 2.00000E+00 2.84693E-04
O2 2.00000E+00 1.81019E-03
O3 4.00000E+00 2.00839E-03
O4 4.00000E-01 1.70753E-05
O5 6.00000E-01 1.66446E-05
P1 2.00000E+00 8.35794E-05
Total number of original vacancies = 6.47069E-01

```

Left vacancies:

```

K 2.00000E+00 0.00000E+00 0.00000E+00 0.00000E+00
L1 2.00000E+00 0.00000E+00 0.00000E+00 0.00000E+00
L2 2.00000E+00 0.00000E+00 0.00000E+00 0.00000E+00
L3 4.00000E+00 0.00000E+00 0.00000E+00 0.00000E+00
M1 2.00000E+00 0.00000E+00 0.00000E+00 0.00000E+00
M2 2.00000E+00 0.00000E+00 0.00000E+00 0.00000E+00
M3 4.00000E+00 0.00000E+00 0.00000E+00 0.00000E+00
M4 4.00000E+00 0.00000E+00 0.00000E+00 0.00000E+00
M5 6.00000E+00 0.00000E+00 0.00000E+00 0.00000E+00
N1 2.00000E+00 0.00000E+00 0.00000E+00 0.00000E+00
N2 2.00000E+00 0.00000E+00 0.00000E+00 0.00000E+00
N3 4.00000E+00 0.00000E+00 0.00000E+00 0.00000E+00
N4 4.00000E+00 0.00000E+00 0.00000E+00 0.00000E+00
N5 6.00000E+00 0.00000E+00 0.00000E+00 0.00000E+00
N6 3.00000E+00 0.00000E+00 1.41139E+00 2.40360E+01
N7 4.00000E+00 0.00000E+00 2.01157E+00 5.66234E+01
O1 2.00000E+00 0.00000E+00 0.00000E+00 5.66234E+01
O2 2.00000E+00 0.00000E+00 5.92675E-01 7.72662E+01
O3 4.00000E+00 0.00000E+00 8.82507E-01 1.03900E+02
O4 4.00000E-01 0.00000E+00 6.33297E-02 1.04229E+02
O5 6.00000E-01 0.00000E+00 4.62450E-02 1.04453E+02
P1 2.00000E+00 0.00000E+00 4.39778E-01 1.06964E+02
Totally left vacancies = 0.00000E+00 and 5.44749E+00

```

Totally released energies, Yields and stopping ranges

Process	Energy bin (eV)	Average energy (eV)	Yield	Range (microns)
Auger KLL		3.473E+04	9.537E-03	2.305E+01
Auger KLX		4.114E+04	4.905E-03	3.108E+01
Auger KXY		4.756E+04	5.999E-04	4.010E+01
CK LLX		5.327E+02	4.940E-02	1.972E-02
Auger LMM		4.775E+03	3.033E-01	6.988E-01
Auger LMX		5.925E+03	1.077E-01	1.018E+00
Auger LXY		7.108E+03	9.460E-03	1.399E+00
CK MMX		1.842E+02	3.736E-01	4.946E-03
Auger MYX		9.118E+02	9.000E-01	4.439E-02
CK NNX		1.120E+02	2.420E+00	2.881E-03
Auger NXY		1.219E+02	2.273E-01	3.151E-03
CK OOX		1.694E+01	3.904E-01	3.394E-04
Auger OXY		4.324E+01	3.773E-03	1.038E-03
NR XYZ		1.533E+02	2.616E-06	4.028E-03
NR total		8.200E+02	4.800E+00	3.764E-02
K\$_{\alpha_1}\$ X-ray		4.306E+04	1.149E-01	6.587E+04
K\$_{\alpha_2}\$ X-ray		4.236E+04	6.177E-02	6.285E+04
K\$_{\alpha}\$ X-rays		4.281E+04	1.767E-01	6.481E+04
K\$_{\beta_1}\$ X-ray		4.876E+04	2.327E-02	9.199E+04
K\$_{\beta_2}\$ X-rays		5.001E+04	7.824E-03	9.836E+04
K\$_{\beta_3}\$ X-ray		4.862E+04	1.194E-02	9.126E+04
K\$_{\beta_4}\$ X-rays		5.014E+04	9.658E-05	9.899E+04
K\$_{\beta_5}\$ X-rays		4.909E+04	4.292E-04	9.364E+04
K\$_{\beta}\$ X-rays		4.895E+04	4.357E-02	9.295E+04
KM X-rays		4.872E+04	3.564E-02	9.176E+04
KMNO+ X-rays		4.900E+04	4.528E-02	9.320E+04
K X-rays		4.408E+04	2.220E-01	7.036E+04
L X-rays		6.458E+03	9.426E-02	1.903E+02
M X-rays		1.097E+03	8.775E-03	3.343E+00
N+ X-rays		1.605E+02	2.400E-04	2.528E-01
R total		3.198E+04	3.253E-01	2.737E+04

Totally released energy and yields per (n,gamma) reaction

Process	Energy [eV]	Yield
IC photons	2.2191E+06	1.5603E+00
IC electrons	4.5386E+04	6.4707E-01

RT X-rays	1.0404E+04	3.2527E-01
Auger and CK electrons	3.9366E+03	4.8004E+00
Free-bound X-rays	1.0696E+02	5.4475E+00
Recoil	2.3329E+00	1.0000E+00
Total	2.2790E+06	--
Q-Value	2.2790E+06	--

A2.2. Calcolo dei Coefficienti di Conversione con BrIcc

Vengono riportati solo i dati relativi alla conversione dei fotoni che contribuiscono in misura maggiore all'emissione degli elettroni.

```

DATA SET
=====
      1 : 158GD      157GD(N,G) E=TH,RES      1978GR14,1970BO29,1999BO1004NDS      200403
=====

BrIcc v2.0b (12-Jan-2006) Z= 64 Egamma= 79.5132 17 keV      Multipolarity= E2      09:51:36

Shell      E2      dIcc
-----
K          2.017E+00  2.824E-02

L-tot      3.020E+00  4.229E-02
K/L        6.678E-01  1.322E-02

M-tot      7.143E-01  1.000E-02
L/M        4.229E+00  8.372E-02

N-tot      1.591E-01  2.228E-03
L/N        1.898E+01  3.758E-01

O-tot      2.066E-02  2.893E-04
L/O        1.462E+02  2.894E+00

P-tot      9.933E-05  1.391E-06
L/P        3.041E+04  6.020E+02

Tot        5.931E+00  8.304E-02
=====

BrIcc v2.0b (12-Jan-2006) Z= 64 Egamma= 80.4956 20 keV      Multipolarity= E2      09:51:36

Shell      E2      dIcc
-----
K          1.964E+00  2.750E-02

L-tot      2.852E+00  3.992E-02
K/L        6.888E-01  1.364E-02

M-tot      6.742E-01  9.440E-03
L/M        4.229E+00  8.374E-02

N-tot      1.502E-01  2.103E-03
L/N        1.898E+01  3.758E-01

O-tot      1.952E-02  2.732E-04
L/O        1.461E+02  2.893E+00

P-tot      9.658E-05  1.352E-06
L/P        2.952E+04  5.846E+02

Tot        5.660E+00  7.924E-02
=====

BrIcc v2.0b (12-Jan-2006) Z= 64 Egamma= 181.943 1 keV      Multipolarity= E2      09:51:36

Shell      E2      dIcc
-----
K          2.060E-01  2.883E-03

L-tot      7.691E-02  1.077E-03
K/L        2.678E+00  5.302E-02

```

M-tot	1.779E-02	2.491E-04
L/M	4.322E+00	8.558E-02
N-tot	3.996E-03	5.594E-05
L/N	1.925E+01	3.811E-01
O-tot	5.446E-04	7.624E-06
L/O	1.412E+02	2.796E+00
P-tot	1.157E-05	1.620E-07
L/P	6.648E+03	1.316E+02
Tot	3.052E-01	4.273E-03

=====

BrIcc v2.0b (12-Jan-2006) Z= 64 Egamma= 277.554 8 keV Multipolarity= E2 09:51:36

Shell	E2	dIcc
-----	-----	-----
K	5.787E-02	8.102E-04
L-tot	1.467E-02	2.054E-04
K/L	3.945E+00	7.811E-02
M-tot	3.335E-03	4.669E-05
L/M	4.399E+00	8.710E-02
N-tot	7.532E-04	1.055E-05
L/N	1.947E+01	3.856E-01
O-tot	1.063E-04	1.488E-06
L/O	1.380E+02	2.732E+00
P-tot	3.565E-06	4.992E-08
L/P	4.114E+03	8.146E+01
Tot	7.674E-02	1.074E-03

=====

BrIcc v2.0b (12-Jan-2006) Z= 64 Egamma= 780.17 4 keV Multipolarity= E1 09:51:36

Shell	E1	dIcc
-----	-----	-----
K	1.571E-03	2.199E-05
L-tot	2.073E-04	2.903E-06
K/L	7.577E+00	1.500E-01
M-tot	4.457E-05	6.240E-07
L/M	4.652E+00	9.211E-02
N-tot	1.023E-05	1.432E-07
L/N	2.028E+01	4.015E-01
O-tot	1.580E-06	2.212E-08
L/O	1.312E+02	2.598E+00
P-tot	1.050E-07	1.470E-09
L/P	1.974E+03	3.909E+01
Tot	1.835E-03	2.569E-05

=====

BrIcc v2.0b (12-Jan-2006) Z= 64 Egamma= 897.506 2 keV Multipolarity= E1 09:51:36

Shell	E1	dIcc
-----	-----	-----
K	1.195E-03	1.673E-05
L-tot	1.567E-04	2.194E-06
K/L	7.624E+00	1.510E-01
M-tot	3.367E-05	4.714E-07
L/M	4.655E+00	9.216E-02
N-tot	7.727E-06	1.082E-07
L/N	2.028E+01	4.016E-01

O-tot	1.196E-06	1.674E-08
L/O	1.310E+02	2.594E+00
P-tot	8.015E-08	1.122E-09
L/P	1.955E+03	3.872E+01
Tot	1.394E-03	1.952E-05

=====

BrIcc v2.0b (12-Jan-2006) Z= 64 Egamma= 897.62 5 keV	Multipolarity= E1	09:51:36
--	-------------------	----------

Shell	E1	dIcc
	-----	-----
K	1.195E-03	1.673E-05
L-tot	1.567E-04	2.194E-06
K/L	7.624E+00	1.510E-01
M-tot	3.366E-05	4.713E-07
L/M	4.655E+00	9.217E-02
N-tot	7.725E-06	1.082E-07
L/N	2.028E+01	4.016E-01
O-tot	1.196E-06	1.674E-08
L/O	1.310E+02	2.594E+00
P-tot	8.013E-08	1.122E-09
L/P	1.955E+03	3.872E+01
Tot	1.394E-03	1.952E-05

=====

BrIcc v2.0b (12-Jan-2006) Z= 64 Egamma= 915.03 5 keV	Multipolarity= E1	09:51:36
--	-------------------	----------

Shell	E1	dIcc
	-----	-----
K	1.152E-03	1.612E-05
L-tot	1.509E-04	2.113E-06
K/L	7.631E+00	1.511E-01
M-tot	3.242E-05	4.538E-07
L/M	4.655E+00	9.217E-02
N-tot	7.440E-06	1.042E-07
L/N	2.028E+01	4.016E-01
O-tot	1.152E-06	1.613E-08
L/O	1.310E+02	2.594E+00
P-tot	7.727E-08	1.082E-09
L/P	1.953E+03	3.867E+01
Tot	1.344E-03	1.881E-05

=====

BrIcc v2.0b (12-Jan-2006) Z= 64 Egamma= 944.181 2 keV	Multipolarity= E1	09:51:36
---	-------------------	----------

Shell	E1	dIcc
	-----	-----
K	1.085E-03	1.519E-05
L-tot	1.420E-04	1.988E-06
K/L	7.641E+00	1.513E-01
M-tot	3.050E-05	4.270E-07
L/M	4.656E+00	9.219E-02
N-tot	7.000E-06	9.800E-08
L/N	2.028E+01	4.016E-01
O-tot	1.084E-06	1.518E-08
L/O	1.310E+02	2.593E+00
P-tot	7.284E-08	1.020E-09
L/P	1.949E+03	3.860E+01

Tot 1.266E-03 1.772E-05

=====

BrIcc v2.0b (12-Jan-2006) Z= 64 Egamma= 962.122 2 keV Multipolarity= E1 09:51:36

Shell	E1	dIcc
K	1.047E-03	1.466E-05
L-tot	1.369E-04	1.917E-06
K/L	7.647E+00	1.514E-01
M-tot	2.941E-05	4.117E-07
L/M	4.657E+00	9.220E-02
N-tot	6.750E-06	9.451E-08
L/N	2.029E+01	4.016E-01
O-tot	1.046E-06	1.464E-08
L/O	1.310E+02	2.593E+00
P-tot	7.032E-08	9.845E-10
L/P	1.947E+03	3.855E+01
Tot	1.221E-03	1.710E-05

=====

BrIcc v2.0b (12-Jan-2006) Z= 64 Egamma= 977.144 2 keV Multipolarity= E1 09:51:36

Shell	E1	dIcc
K	1.017E-03	1.424E-05
L-tot	1.329E-04	1.861E-06
K/L	7.651E+00	1.515E-01
M-tot	2.854E-05	3.996E-07
L/M	4.657E+00	9.220E-02
N-tot	6.552E-06	9.173E-08
L/N	2.029E+01	4.017E-01
O-tot	1.015E-06	1.421E-08
L/O	1.310E+02	2.593E+00
P-tot	6.832E-08	9.565E-10
L/P	1.946E+03	3.852E+01
Tot	1.186E-03	1.661E-05

=====

BrIcc v2.0b (12-Jan-2006) Z= 64 Egamma= 998.409 2 keV Multipolarity= E2 09:51:36

Shell	E2	dIcc
K	2.331E-03	3.264E-05
L-tot	3.375E-04	4.725E-06
K/L	6.907E+00	1.368E-01
M-tot	7.337E-05	1.027E-06
L/M	4.600E+00	9.108E-02
N-tot	1.682E-05	2.355E-07
L/N	2.007E+01	3.973E-01
O-tot	2.576E-06	3.607E-08
L/O	1.310E+02	2.594E+00
P-tot	1.614E-07	2.260E-09
L/P	2.091E+03	4.140E+01
Tot	2.762E-03	3.866E-05

=====

BrIcc v2.0b (12-Jan-2006) Z= 64 Egamma= 1004.04 8 keV Multipolarity= E2(+M1) 09:51:36

M1/E2 Mixing ratio ASSUMED =1 with no uncertainty
<I> Mixing ratio empty, assumed to be equal to 1.

Shell	M1+E2 Mixed		dIccDMRL	dIccDMRH
	M1	E2		
K	3.861E-03	2.304E-03	3.083E-03	7.782E-04
L-tot	5.234E-04	3.333E-04	4.283E-04	9.506E-05
K/L	7.377E+00	6.915E+00	7.197E+00	2.423E+00
M-tot	1.130E-04	7.243E-05	9.271E-05	2.028E-05
L/M	4.632E+00	4.601E+00	4.620E+00	1.442E+00
N-tot	2.601E-05	1.661E-05	2.131E-05	4.702E-06
L/N	2.012E+01	2.007E+01	2.010E+01	6.303E+00
O-tot	4.056E-06	2.544E-06	3.300E-06	7.558E-07
L/O	1.291E+02	1.310E+02	1.298E+02	4.148E+01
P-tot	2.789E-07	1.596E-07	2.192E-07	5.966E-08
L/P	1.877E+03	2.089E+03	1.954E+03	6.872E+02
Tot	4.528E-03	2.729E-03	3.628E-03	8.991E-04

Without IPF
Tot 4.528E-03 2.729E-03 3.628E-03 7.869E-04

=====

BrIcc v2.0b (12-Jan-2006) Z= 64 Egamma= 1097.007 3 keV Multipolarity= E2 09:51:36

Shell	E2	dIcc
K	1.924E-03	2.693E-05
L-tot	2.737E-04	3.832E-06
K/L	7.028E+00	1.391E-01
M-tot	5.939E-05	8.315E-07
L/M	4.609E+00	9.126E-02
N-tot	1.362E-05	1.907E-07
L/N	2.009E+01	3.978E-01
O-tot	2.093E-06	2.930E-08
L/O	1.308E+02	2.590E+00
P-tot	1.334E-07	1.867E-09
L/P	2.053E+03	4.064E+01
IPF	<W> EG-DEGL is too close to threshold energy of 1022 keV	
Tot	2.273E-03	3.182E-05

=====

BrIcc v2.0b (12-Jan-2006) Z= 64 Egamma= 1107.67 7 keV Multipolarity= E2 09:51:36

Shell	E2	dIcc
K	1.887E-03	2.642E-05
L-tot	2.680E-04	3.752E-06
K/L	7.040E+00	1.394E-01
M-tot	5.814E-05	8.140E-07
L/M	4.610E+00	9.128E-02
N-tot	1.334E-05	1.867E-07
L/N	2.009E+01	3.979E-01
O-tot	2.049E-06	2.869E-08
L/O	1.308E+02	2.589E+00
P-tot	1.308E-07	1.831E-09
L/P	2.049E+03	4.057E+01
IPF	3.975E-07	5.667E-09
Tot	2.229E-03	3.121E-05

Without IPF

Tot 2.228E-03 2.663E-05

=====

BrIcc v2.0b (12-Jan-2006) Z= 64 Egamma= 1116.52 5 keV Multipolarity= E2 09:51:36

Shell	E2	dIcc
-----	-----	-----
K	1.857E-03	2.600E-05
L-tot	2.634E-04	3.688E-06
K/L	7.049E+00	1.396E-01
M-tot	5.713E-05	7.998E-07
L/M	4.611E+00	9.129E-02
N-tot	1.311E-05	1.835E-07
L/N	2.010E+01	3.979E-01
O-tot	2.014E-06	2.820E-08
L/O	1.308E+02	2.589E+00
P-tot	1.287E-07	1.802E-09
L/P	2.046E+03	4.051E+01
IPF	5.537E-07	7.817E-09
Tot	2.193E-03	3.071E-05

Without IPF

Tot 2.193E-03 2.621E-05

=====

BrIcc v2.0b (12-Jan-2006) Z= 64 Egamma= 1119.20 6 keV Multipolarity= E2 09:51:36

Shell	E2	dIcc
-----	-----	-----
K	1.848E-03	2.587E-05
L-tot	2.620E-04	3.669E-06
K/L	7.052E+00	1.396E-01
M-tot	5.683E-05	7.956E-07
L/M	4.611E+00	9.130E-02
N-tot	1.304E-05	1.825E-07
L/N	2.010E+01	3.979E-01
O-tot	2.004E-06	2.806E-08
L/O	1.308E+02	2.589E+00
P-tot	1.281E-07	1.794E-09
L/P	2.045E+03	4.050E+01
IPF	6.100E-07	8.640E-09
Tot	2.183E-03	3.056E-05

Without IPF

Tot 2.182E-03 2.608E-05

=====

BrIcc v2.0b (12-Jan-2006) Z= 64 Egamma= 1141.477 3 keV Multipolarity= E1 09:51:36

Shell	E1	dIcc
-----	-----	-----
K	7.642E-04	1.070E-05
L-tot	9.926E-05	1.390E-06
K/L	7.699E+00	1.524E-01
M-tot	2.130E-05	2.982E-07
L/M	4.660E+00	9.226E-02
N-tot	4.892E-06	6.848E-08
L/N	2.029E+01	4.018E-01
O-tot	7.589E-07	1.063E-08
L/O	1.308E+02	2.590E+00

```

P-tot  5.147E-08  7.205E-10
L/P     1.929E+03  3.819E+01

IPF     6.915E-06  9.681E-08

Tot     8.974E-04  1.256E-05

Without IPF
Tot     8.905E-04  1.078E-05

```

```

=====
BrIcc v2.0b (12-Jan-2006) Z= 64 Egamma= 1186.002 3 keV      Multipolarity= E2      09:51:36
=====

```

```

Shell    E2      dIcc
-----
K        1.646E-03  2.305E-05

L-tot    2.313E-04  3.238E-06
K/L      7.118E+00  1.409E-01

M-tot    5.010E-05  7.014E-07
L/M      4.616E+00  9.139E-02

N-tot    1.150E-05  1.610E-07
L/N      2.011E+01  3.982E-01

O-tot    1.770E-06  2.478E-08
L/O      1.307E+02  2.587E+00

P-tot    1.142E-07  1.598E-09
L/P      2.026E+03  4.010E+01

IPF      4.137E-06  5.792E-08

Tot      1.945E-03  2.723E-05

Without IPF
Tot      1.941E-03  2.323E-05

```

```

=====
BrIcc v2.0b (12-Jan-2006) Z= 64 Egamma= 1187.136 3 keV      Multipolarity= E2      09:51:36
=====

```

```

Shell    E2      dIcc
-----
K        1.643E-03  2.300E-05

L-tot    2.308E-04  3.231E-06
K/L      7.119E+00  1.410E-01

M-tot    5.000E-05  7.000E-07
L/M      4.616E+00  9.139E-02

N-tot    1.147E-05  1.606E-07
L/N      2.011E+01  3.982E-01

O-tot    1.766E-06  2.473E-08
L/O      1.307E+02  2.587E+00

P-tot    1.140E-07  1.595E-09
L/P      2.025E+03  4.010E+01

IPF      4.240E-06  5.937E-08

Tot      1.941E-03  2.718E-05

Without IPF
Tot      1.937E-03  2.319E-05

```

```

=====
BrIcc v2.0b (12-Jan-2006) Z= 64 Egamma= 1405.91 15 keV      Multipolarity= (M1)      09:51:36
=====

```

```

Shell    M1      dIcc
-----
K        1.748E-03  2.447E-05

L-tot    2.344E-04  3.283E-06
K/L      7.456E+00  1.476E-01

```

M-tot	5.054E-05	7.077E-07
L/M	4.639E+00	9.185E-02
N-tot	1.164E-05	1.629E-07
L/N	2.015E+01	3.990E-01
O-tot	1.816E-06	2.543E-08
L/O	1.291E+02	2.557E+00
P-tot	1.255E-07	1.758E-09
L/P	1.867E+03	3.698E+01
IPF	5.050E-05	7.086E-07
Tot	2.097E-03	2.936E-05

=====

BrIcc v2.0b (12-Jan-2006) Z= 64 Egamma= 1433.9 4 keV	Multipolarity= M1	09:51:36
--	-------------------	----------

Shell	M1	dIcc
K	1.670E-03	2.341E-05
L-tot	2.239E-04	3.138E-06
K/L	7.460E+00	1.479E-01
M-tot	4.826E-05	6.764E-07
L/M	4.639E+00	9.195E-02
N-tot	1.111E-05	1.557E-07
L/N	2.015E+01	3.994E-01
O-tot	1.734E-06	2.430E-08
L/O	1.291E+02	2.559E+00
P-tot	1.199E-07	1.681E-09
L/P	1.867E+03	3.700E+01
IPF	5.972E-05	8.470E-07
Tot	2.015E-03	2.823E-05

=====

BrIcc v2.0b (12-Jan-2006) Z= 64 Egamma= 1452.36 20 keV	Multipolarity= E0	09:51:36
--	-------------------	----------

Shell	Omega(E0)
K	6.802E+10
L1	9.164E+09
L2	2.281E+08
Tot	7.741E+10
K/Tot	8.787E-01

=====

BrIcc v2.0b (12-Jan-2006) Z= 64 Egamma= 5903.2 5 keV	Multipolarity= E1	09:51:36
--	-------------------	----------

Shell	E1	dIcc
K	6.177E-05	8.648E-07
L-tot	7.730E-06	1.082E-07
K/L	7.991E+00	1.582E-01
M-tot	1.651E-06	2.312E-08
L/M	4.681E+00	9.268E-02
N-tot	3.797E-07	5.316E-09
L/N	2.036E+01	4.031E-01
O-tot	5.931E-08	8.303E-10
L/O	1.303E+02	2.581E+00
P-tot	4.161E-09	5.825E-11
L/P	1.858E+03	3.678E+01
IPF	2.262E-03	3.167E-05

Tot 2.334E-03 3.267E-05

Without IPF

Tot 7.159E-05 8.714E-07

A2.3. Spettro degli elettroni e dei fotoni

(n,gamma) reaction of 157GD - Electron spectrum

1.02056E+00	5.37287E-02
1.06252E+00	0.00000E+00
1.10621E+00	0.00000E+00
1.15170E+00	0.00000E+00
1.19905E+00	0.00000E+00
1.24836E+00	0.00000E+00
1.29969E+00	0.00000E+00
1.35313E+00	0.00000E+00
1.40876E+00	0.00000E+00
1.46669E+00	0.00000E+00
1.52700E+00	0.00000E+00
1.58978E+00	9.90869E-04
1.65515E+00	0.00000E+00
1.72321E+00	0.00000E+00
1.79406E+00	0.00000E+00
1.86783E+00	0.00000E+00
1.94464E+00	0.00000E+00
2.02459E+00	0.00000E+00
2.10784E+00	0.00000E+00
2.19451E+00	0.00000E+00
2.28475E+00	3.58478E-03
2.37869E+00	0.00000E+00
2.47650E+00	0.00000E+00
2.57833E+00	0.00000E+00
2.68434E+00	0.00000E+00
2.79472E+00	0.00000E+00
2.90963E+00	0.00000E+00
3.02927E+00	0.00000E+00
3.15383E+00	0.00000E+00
3.28351E+00	0.00000E+00
3.41852E+00	0.00000E+00
3.55908E+00	0.00000E+00
3.70543E+00	0.00000E+00
3.85779E+00	0.00000E+00
4.01641E+00	0.00000E+00
4.18156E+00	0.00000E+00
4.35350E+00	0.00000E+00
4.53250E+00	0.00000E+00
4.71887E+00	0.00000E+00
4.91290E+00	0.00000E+00
5.11491E+00	0.00000E+00
5.32523E+00	0.00000E+00
5.54419E+00	0.00000E+00
5.77216E+00	0.00000E+00
6.00950E+00	0.00000E+00
6.25660E+00	0.00000E+00
6.51386E+00	0.00000E+00
6.78169E+00	0.00000E+00
7.06054E+00	0.00000E+00
7.35086E+00	0.00000E+00
7.65311E+00	0.00000E+00
7.96779E+00	0.00000E+00
8.29542E+00	0.00000E+00
8.63651E+00	0.00000E+00
8.99162E+00	0.00000E+00
9.36134E+00	0.00000E+00
9.74626E+00	0.00000E+00
1.01470E+01	0.00000E+00
1.05642E+01	0.00000E+00
1.09986E+01	0.00000E+00
1.14509E+01	2.75074E-03
1.19217E+01	0.00000E+00
1.24119E+01	0.00000E+00
1.29222E+01	0.00000E+00
1.34536E+01	0.00000E+00
1.40068E+01	1.53286E-01
1.45827E+01	2.76888E-02
1.51823E+01	1.76113E-02
1.58066E+01	6.81701E-03

1.64565E+01	9.05788E-03
1.71332E+01	0.00000E+00
1.78377E+01	0.00000E+00
1.85711E+01	2.37146E-01
1.93347E+01	0.00000E+00
2.01297E+01	0.00000E+00
2.09574E+01	0.00000E+00
2.18192E+01	5.29922E-03
2.27163E+01	0.00000E+00
2.36504E+01	0.00000E+00
2.46228E+01	0.00000E+00
2.56353E+01	8.70377E-05
2.66894E+01	8.78337E-04
2.77868E+01	2.87220E-04
2.89293E+01	0.00000E+00
3.01188E+01	2.30310E-02
3.13573E+01	1.74020E-02
3.26466E+01	0.00000E+00
3.39890E+01	0.00000E+00
3.53865E+01	5.02032E-03
3.68416E+01	0.00000E+00
3.83564E+01	0.00000E+00
3.99336E+01	1.02119E-02
4.15756E+01	0.00000E+00
4.32851E+01	7.57993E-03
4.50649E+01	0.00000E+00
4.69179E+01	7.02599E-03
4.88470E+01	8.12186E-03
5.08555E+01	0.00000E+00
5.29466E+01	1.41139E-02
5.51237E+01	0.00000E+00
5.73903E+01	5.11514E-04
5.97500E+01	0.00000E+00
6.22068E+01	4.95892E-02
6.47647E+01	1.33616E-03
6.74277E+01	4.98566E-02
7.02002E+01	1.30957E-02
7.30867E+01	3.06239E-02
7.60918E+01	8.90775E-03
7.92206E+01	0.00000E+00
8.24780E+01	5.19974E-03
8.58693E+01	1.83526E-01
8.94001E+01	9.20610E-02
9.30761E+01	9.80688E-02
9.69032E+01	7.03330E-02
1.00888E+02	5.14900E-02
1.05036E+02	3.09297E-01
1.09355E+02	2.45963E-01
1.13851E+02	9.03106E-02
1.18533E+02	3.58720E-02
1.23407E+02	6.22865E-01
1.28481E+02	3.52334E-01
1.33764E+02	1.46569E-01
1.39264E+02	2.29982E-02
1.44990E+02	1.55639E-02
1.50952E+02	5.53034E-03
1.57159E+02	0.00000E+00
1.63621E+02	8.81210E-03
1.70348E+02	3.83866E-03
1.77353E+02	4.28000E-02
1.84645E+02	1.95421E-02
1.92238E+02	6.72405E-03
2.00142E+02	1.56620E-03
2.08371E+02	8.18159E-03
2.16939E+02	4.26205E-03
2.25859E+02	4.36526E-03
2.35146E+02	2.23145E-02
2.44815E+02	1.42337E-02
2.54881E+02	4.76727E-03
2.65362E+02	5.25004E-03
2.76273E+02	7.60440E-03
2.87633E+02	1.68289E-02
2.99459E+02	1.47724E-02
3.11773E+02	2.05681E-02
3.24592E+02	5.39339E-02
3.37939E+02	2.16601E-03
3.51834E+02	3.05386E-03
3.66301E+02	4.20891E-04

3.81363E+02	1.39703E-03
3.97044E+02	1.17912E-02
4.13369E+02	1.48262E-03
4.30366E+02	1.78370E-02
4.48062E+02	2.05491E-02
4.66486E+02	1.02677E-03
4.85666E+02	4.38811E-04
5.05636E+02	1.51885E-03
5.26427E+02	0.00000E+00
5.48073E+02	1.99331E-02
5.70608E+02	8.13469E-04
5.94071E+02	4.54141E-05
6.18498E+02	6.76491E-03
6.43929E+02	1.22713E-02
6.70406E+02	4.56115E-02
6.97972E+02	2.76812E-02
7.26671E+02	4.26265E-02
7.56551E+02	9.15555E-02
7.87659E+02	5.33673E-02
8.20046E+02	5.95677E-03
8.53765E+02	1.40057E-03
8.88870E+02	2.01567E-01
9.25418E+02	1.16939E-01
9.63470E+02	9.26871E-03
1.00309E+03	4.83400E-02
1.04433E+03	1.13484E-01
1.08727E+03	2.95920E-02
1.13198E+03	4.15394E-03
1.17852E+03	5.71536E-02
1.22698E+03	2.25821E-02
1.27743E+03	7.28082E-04
1.32996E+03	5.04810E-03
1.38464E+03	5.81188E-03
1.44158E+03	7.74228E-04
1.50085E+03	4.11588E-03
1.56257E+03	1.36490E-04
1.62682E+03	1.13958E-03
1.69371E+03	2.43414E-04
1.76335E+03	5.75776E-05
1.83585E+03	6.80352E-05
1.91134E+03	0.00000E+00
1.98993E+03	0.00000E+00
2.07175E+03	0.00000E+00
2.15694E+03	0.00000E+00
2.24563E+03	0.00000E+00
2.33797E+03	0.00000E+00
2.43410E+03	0.00000E+00
2.53418E+03	0.00000E+00
2.63838E+03	0.00000E+00
2.74687E+03	0.00000E+00
2.85982E+03	0.00000E+00
2.97741E+03	0.00000E+00
3.09983E+03	0.00000E+00
3.22729E+03	0.00000E+00
3.35999E+03	0.00000E+00
3.49815E+03	3.67909E-04
3.64198E+03	2.25984E-04
3.79174E+03	8.37888E-03
3.94765E+03	1.34592E-02
4.10996E+03	2.06235E-02
4.27896E+03	8.23389E-03
4.45490E+03	5.34863E-02
4.63808E+03	1.98731E-02
4.82879E+03	9.53173E-02
5.02734E+03	2.36484E-02
5.23405E+03	1.69095E-02
5.44927E+03	6.57937E-02
5.67333E+03	1.26295E-02
5.90661E+03	3.82343E-02
6.14948E+03	1.08485E-02
6.40233E+03	6.63724E-03
6.66558E+03	1.69805E-02
6.93966E+03	5.03640E-03
7.22500E+03	1.05822E-03
7.52208E+03	2.26820E-03
7.83138E+03	3.86938E-04
8.15339E+03	8.40081E-05
8.48864E+03	3.14283E-08

8.83768E+03	0.00000E+00
9.20107E+03	0.00000E+00
9.57940E+03	0.00000E+00
9.97329E+03	0.00000E+00
1.03834E+04	0.00000E+00
1.08103E+04	0.00000E+00
1.12548E+04	0.00000E+00
1.17176E+04	0.00000E+00
1.21994E+04	0.00000E+00
1.27010E+04	0.00000E+00
1.32233E+04	0.00000E+00
1.37670E+04	0.00000E+00
1.43330E+04	0.00000E+00
1.49224E+04	0.00000E+00
1.55360E+04	0.00000E+00
1.61748E+04	0.00000E+00
1.68399E+04	0.00000E+00
1.75323E+04	0.00000E+00
1.82532E+04	0.00000E+00
1.90037E+04	0.00000E+00
1.97851E+04	0.00000E+00
2.05986E+04	0.00000E+00
2.14456E+04	0.00000E+00
2.23274E+04	0.00000E+00
2.32455E+04	0.00000E+00
2.42013E+04	0.00000E+00
2.51964E+04	0.00000E+00
2.62324E+04	0.00000E+00
2.73110E+04	0.00000E+00
2.84340E+04	0.00000E+00
2.96032E+04	1.95182E-01
3.08204E+04	0.00000E+00
3.20877E+04	0.00000E+00
3.34070E+04	3.09712E-03
3.47807E+04	4.92463E-03
3.62108E+04	1.51478E-03
3.76997E+04	0.00000E+00
3.92499E+04	0.00000E+00
4.08637E+04	4.00351E-03
4.25440E+04	9.01174E-04
4.42933E+04	0.00000E+00
4.61146E+04	1.70961E-04
4.80107E+04	4.13631E-04
4.99848E+04	4.72544E-05
5.20401E+04	0.00000E+00
5.41799E+04	0.00000E+00
5.64077E+04	0.00000E+00
5.87271E+04	0.00000E+00
6.11418E+04	0.00000E+00
6.36558E+04	1.26846E-05
6.62732E+04	1.45267E-04
6.89982E+04	4.31818E-06
7.18353E+04	2.98822E-01
7.47891E+04	1.92495E-06
7.78643E+04	8.74329E-02
8.10659E+04	4.01040E-03
8.43992E+04	5.03359E-04
8.78695E+04	6.16664E-05
9.14825E+04	2.05145E-05
9.52441E+04	3.34530E-05
9.91604E+04	8.57375E-06
1.03238E+05	3.37013E-05
1.07483E+05	7.06760E-05
1.11902E+05	4.75271E-05
1.16503E+05	3.57586E-05
1.21294E+05	6.42157E-06
1.26281E+05	2.77910E-04
1.31474E+05	3.77131E-02
1.36879E+05	5.68834E-05
1.42508E+05	1.41973E-05
1.48367E+05	4.65734E-05
1.54468E+05	2.08183E-05
1.60819E+05	4.19859E-05
1.67432E+05	5.49297E-05
1.74316E+05	1.41399E-02
1.81484E+05	4.32982E-03
1.88946E+05	2.15217E-05
1.96715E+05	1.78988E-05

2.04804E+05	2.03758E-04
2.13225E+05	1.77429E-05
2.21992E+05	2.07669E-05
2.31120E+05	7.06962E-04
2.40623E+05	1.15666E-05
2.50517E+05	4.47737E-05
2.60818E+05	6.75347E-06
2.71543E+05	2.22798E-04
2.82708E+05	4.23601E-05
2.94332E+05	6.64786E-05
3.06435E+05	8.81753E-06
3.19035E+05	2.29187E-05
3.32153E+05	1.89277E-05
3.45811E+05	1.03938E-05
3.60030E+05	1.27008E-05
3.74833E+05	1.48144E-05
3.90246E+05	1.90459E-05
4.06292E+05	1.99768E-05
4.22998E+05	2.09575E-05
4.40391E+05	2.43966E-05
4.58499E+05	1.60172E-05
4.77351E+05	3.65736E-05
4.96979E+05	8.13072E-05
5.17414E+05	1.72554E-05
5.38689E+05	3.52790E-05
5.60839E+05	2.88993E-05
5.83900E+05	3.98805E-05
6.07909E+05	2.27397E-05
6.32904E+05	6.34321E-05
6.58928E+05	2.95817E-05
6.86022E+05	5.26422E-05
7.14230E+05	7.57735E-05
7.43598E+05	8.40149E-05
7.74173E+05	6.58457E-05
8.06006E+05	1.00562E-04
8.39147E+05	1.41130E-04
8.73651E+05	9.82453E-05
9.09574E+05	2.49156E-04
9.46975E+05	1.56083E-04
9.85912E+05	5.79896E-05
1.02645E+06	6.66249E-05
1.06866E+06	1.97924E-04
1.11260E+06	1.23489E-04
1.15835E+06	1.87398E-04
1.20598E+06	7.49362E-05
1.25556E+06	4.94748E-05
1.30719E+06	2.82443E-05
1.36094E+06	2.56548E-05
1.41690E+06	1.56577E-05
1.47516E+06	1.91685E-05
1.53581E+06	8.57252E-06
1.59896E+06	1.15497E-05
1.66471E+06	1.08214E-05
1.73316E+06	1.39479E-05
1.80442E+06	1.73564E-05
1.87862E+06	1.22496E-05
1.95586E+06	1.27761E-05
2.03628E+06	2.54271E-06
2.12001E+06	2.21688E-06
2.20718E+06	3.72067E-07
2.29794E+06	0.00000E+00
2.39242E+06	0.00000E+00
2.49080E+06	0.00000E+00
2.59321E+06	0.00000E+00
2.69984E+06	0.00000E+00
2.81085E+06	0.00000E+00
2.92643E+06	0.00000E+00
3.04676E+06	0.00000E+00
3.17204E+06	0.00000E+00
3.30247E+06	0.00000E+00
3.43826E+06	0.00000E+00
3.57963E+06	5.46692E-07
3.72682E+06	8.81176E-07
3.88006E+06	1.00429E-06
4.03960E+06	8.62916E-07
4.20570E+06	1.14591E-06
4.37863E+06	7.40429E-07
4.55867E+06	1.06797E-06

4.74611E+06	1.51167E-06
4.94126E+06	1.79468E-06
5.14444E+06	1.62305E-06
5.35597E+06	9.14974E-07
5.57620E+06	2.22518E-06
5.80548E+06	1.57891E-06
6.04419E+06	5.62913E-07
6.29271E+06	2.25684E-07
6.55146E+06	1.36387E-07
6.82084E+06	1.76442E-06
7.10131E+06	1.36284E-10
7.39330E+06	0.00000E+00
7.69730E+06	1.10538E-08
8.01379E+06	3.02166E-10
8.34330E+06	0.00000E+00
8.68637E+06	0.00000E+00
9.04354E+06	0.00000E+00
9.41539E+06	0.00000E+00
9.80253E+06	0.00000E+00

(n,gamma) reaction of 157GD - Photon spectrum

1.02056E+00	0.00000E+00
1.06252E+00	0.00000E+00
1.10621E+00	0.00000E+00
1.15170E+00	0.00000E+00
1.19905E+00	0.00000E+00
1.24836E+00	0.00000E+00
1.29969E+00	0.00000E+00
1.35313E+00	0.00000E+00
1.40876E+00	0.00000E+00
1.46669E+00	0.00000E+00
1.52700E+00	0.00000E+00
1.58978E+00	0.00000E+00
1.65515E+00	0.00000E+00
1.72321E+00	0.00000E+00
1.79406E+00	0.00000E+00
1.86783E+00	0.00000E+00
1.94464E+00	0.00000E+00
2.02459E+00	0.00000E+00
2.10784E+00	0.00000E+00
2.19451E+00	0.00000E+00
2.28475E+00	0.00000E+00
2.37869E+00	0.00000E+00
2.47650E+00	0.00000E+00
2.57833E+00	0.00000E+00
2.68434E+00	0.00000E+00
2.79472E+00	0.00000E+00
2.90963E+00	0.00000E+00
3.02927E+00	0.00000E+00
3.15383E+00	0.00000E+00
3.28351E+00	0.00000E+00
3.41852E+00	0.00000E+00
3.55908E+00	0.00000E+00
3.70543E+00	0.00000E+00
3.85779E+00	0.00000E+00
4.01641E+00	0.00000E+00
4.18156E+00	0.00000E+00
4.35350E+00	0.00000E+00
4.53250E+00	0.00000E+00
4.71887E+00	0.00000E+00
4.91290E+00	0.00000E+00
5.11491E+00	0.00000E+00
5.32523E+00	0.00000E+00
5.54419E+00	0.00000E+00
5.77216E+00	0.00000E+00
6.00950E+00	0.00000E+00
6.25660E+00	0.00000E+00
6.51386E+00	0.00000E+00
6.78169E+00	0.00000E+00
7.06054E+00	0.00000E+00
7.35086E+00	0.00000E+00
7.65311E+00	0.00000E+00
7.96779E+00	0.00000E+00
8.29542E+00	0.00000E+00
8.63651E+00	0.00000E+00
8.99162E+00	0.00000E+00
9.36134E+00	0.00000E+00
9.74626E+00	0.00000E+00

1.01470E+01	0.00000E+00
1.05642E+01	0.00000E+00
1.09986E+01	0.00000E+00
1.14509E+01	0.00000E+00
1.19217E+01	0.00000E+00
1.24119E+01	0.00000E+00
1.29222E+01	0.00000E+00
1.34536E+01	0.00000E+00
1.40068E+01	0.00000E+00
1.45827E+01	0.00000E+00
1.51823E+01	0.00000E+00
1.58066E+01	0.00000E+00
1.64565E+01	0.00000E+00
1.71332E+01	0.00000E+00
1.78377E+01	0.00000E+00
1.85711E+01	0.00000E+00
1.93347E+01	0.00000E+00
2.01297E+01	1.41471E-08
2.09574E+01	0.00000E+00
2.18192E+01	0.00000E+00
2.27163E+01	0.00000E+00
2.36504E+01	0.00000E+00
2.46228E+01	5.80896E-08
2.56353E+01	0.00000E+00
2.66894E+01	0.00000E+00
2.77868E+01	0.00000E+00
2.89293E+01	0.00000E+00
3.01188E+01	0.00000E+00
3.13573E+01	0.00000E+00
3.26466E+01	0.00000E+00
3.39890E+01	0.00000E+00
3.53865E+01	0.00000E+00
3.68416E+01	0.00000E+00
3.83564E+01	0.00000E+00
3.99336E+01	0.00000E+00
4.15756E+01	0.00000E+00
4.32851E+01	0.00000E+00
4.50649E+01	0.00000E+00
4.69179E+01	0.00000E+00
4.88470E+01	0.00000E+00
5.08555E+01	0.00000E+00
5.29466E+01	0.00000E+00
5.51237E+01	0.00000E+00
5.73903E+01	0.00000E+00
5.97500E+01	0.00000E+00
6.22068E+01	0.00000E+00
6.47647E+01	0.00000E+00
6.74277E+01	0.00000E+00
7.02002E+01	2.04183E-06
7.30867E+01	0.00000E+00
7.60918E+01	0.00000E+00
7.92206E+01	0.00000E+00
8.24780E+01	0.00000E+00
8.58693E+01	0.00000E+00
8.94001E+01	0.00000E+00
9.30761E+01	0.00000E+00
9.69032E+01	0.00000E+00
1.00888E+02	1.32706E-05
1.05036E+02	0.00000E+00
1.09355E+02	0.00000E+00
1.13851E+02	0.00000E+00
1.18533E+02	3.57138E-06
1.23407E+02	4.02456E-05
1.28481E+02	3.06655E-05
1.33764E+02	1.46821E-06
1.39264E+02	1.48163E-05
1.44990E+02	6.93312E-06
1.50952E+02	7.91035E-05
1.57159E+02	0.00000E+00
1.63621E+02	0.00000E+00
1.70348E+02	0.00000E+00
1.77353E+02	3.75199E-07
1.84645E+02	0.00000E+00
1.92238E+02	0.00000E+00
2.00142E+02	0.00000E+00
2.08371E+02	0.00000E+00
2.16939E+02	0.00000E+00
2.25859E+02	1.72751E-05

2.35146E+02	0.00000E+00
2.44815E+02	0.00000E+00
2.54881E+02	1.95912E-05
2.65362E+02	0.00000E+00
2.76273E+02	0.00000E+00
2.87633E+02	0.00000E+00
2.99459E+02	0.00000E+00
3.11773E+02	4.35775E-06
3.24592E+02	4.63190E-06
3.37939E+02	5.57351E-05
3.51834E+02	1.09516E-05
3.66301E+02	0.00000E+00
3.81363E+02	0.00000E+00
3.97044E+02	5.41775E-07
4.13369E+02	0.00000E+00
4.30366E+02	0.00000E+00
4.48062E+02	7.26912E-05
4.66486E+02	0.00000E+00
4.85666E+02	0.00000E+00
5.05636E+02	0.00000E+00
5.26427E+02	0.00000E+00
5.48073E+02	0.00000E+00
5.70608E+02	0.00000E+00
5.94071E+02	0.00000E+00
6.18498E+02	0.00000E+00
6.43929E+02	0.00000E+00
6.70406E+02	0.00000E+00
6.97972E+02	1.10977E-07
7.26671E+02	0.00000E+00
7.56551E+02	0.00000E+00
7.87659E+02	0.00000E+00
8.20046E+02	0.00000E+00
8.53765E+02	0.00000E+00
8.88870E+02	0.00000E+00
9.25418E+02	3.50542E-03
9.63470E+02	1.75435E-04
1.00309E+03	0.00000E+00
1.04433E+03	0.00000E+00
1.08727E+03	2.64071E-05
1.13198E+03	0.00000E+00
1.17852E+03	2.80978E-03
1.22698E+03	1.00319E-03
1.27743E+03	0.00000E+00
1.32996E+03	6.44720E-05
1.38464E+03	6.73876E-04
1.44158E+03	0.00000E+00
1.50085E+03	3.46356E-04
1.56257E+03	3.79796E-05
1.62682E+03	1.18069E-05
1.69371E+03	0.00000E+00
1.76335E+03	0.00000E+00
1.83585E+03	8.52506E-06
1.91134E+03	0.00000E+00
1.98993E+03	0.00000E+00
2.07175E+03	0.00000E+00
2.15694E+03	0.00000E+00
2.24563E+03	0.00000E+00
2.33797E+03	0.00000E+00
2.43410E+03	0.00000E+00
2.53418E+03	0.00000E+00
2.63838E+03	0.00000E+00
2.74687E+03	0.00000E+00
2.85982E+03	0.00000E+00
2.97741E+03	0.00000E+00
3.09983E+03	0.00000E+00
3.22729E+03	0.00000E+00
3.35999E+03	0.00000E+00
3.49815E+03	0.00000E+00
3.64198E+03	0.00000E+00
3.79174E+03	0.00000E+00
3.94765E+03	0.00000E+00
4.10996E+03	0.00000E+00
4.27896E+03	0.00000E+00
4.45490E+03	0.00000E+00
4.63808E+03	0.00000E+00
4.82879E+03	0.00000E+00
5.02734E+03	0.00000E+00
5.23405E+03	0.00000E+00

5.44927E+03	3.14586E-03
5.67333E+03	1.91350E-05
5.90661E+03	4.26404E-03
6.14948E+03	3.95503E-02
6.40233E+03	2.26696E-05
6.66558E+03	3.20292E-02
6.93966E+03	1.48200E-03
7.22500E+03	7.44283E-03
7.52208E+03	2.25718E-04
7.83138E+03	5.54078E-03
8.15339E+03	4.71363E-04
8.48864E+03	3.54416E-05
8.83768E+03	0.00000E+00
9.20107E+03	0.00000E+00
9.57940E+03	0.00000E+00
9.97329E+03	0.00000E+00
1.03834E+04	0.00000E+00
1.08103E+04	0.00000E+00
1.12548E+04	0.00000E+00
1.17176E+04	0.00000E+00
1.21994E+04	0.00000E+00
1.27010E+04	0.00000E+00
1.32233E+04	0.00000E+00
1.37670E+04	0.00000E+00
1.43330E+04	0.00000E+00
1.49224E+04	0.00000E+00
1.55360E+04	0.00000E+00
1.61748E+04	0.00000E+00
1.68399E+04	0.00000E+00
1.75323E+04	0.00000E+00
1.82532E+04	0.00000E+00
1.90037E+04	0.00000E+00
1.97851E+04	0.00000E+00
2.05986E+04	0.00000E+00
2.14456E+04	0.00000E+00
2.23274E+04	0.00000E+00
2.32455E+04	0.00000E+00
2.42013E+04	0.00000E+00
2.51964E+04	0.00000E+00
2.62324E+04	0.00000E+00
2.73110E+04	0.00000E+00
2.84340E+04	0.00000E+00
2.96032E+04	0.00000E+00
3.08204E+04	0.00000E+00
3.20877E+04	0.00000E+00
3.34070E+04	0.00000E+00
3.47807E+04	0.00000E+00
3.62108E+04	0.00000E+00
3.76997E+04	0.00000E+00
3.92499E+04	0.00000E+00
4.08637E+04	0.00000E+00
4.25440E+04	1.76720E-01
4.42933E+04	0.00000E+00
4.61146E+04	0.00000E+00
4.80107E+04	3.52148E-02
4.99848E+04	1.00688E-02
5.20401E+04	0.00000E+00
5.41799E+04	0.00000E+00
5.64077E+04	0.00000E+00
5.87271E+04	0.00000E+00
6.11418E+04	0.00000E+00
6.36558E+04	0.00000E+00
6.62732E+04	0.00000E+00
6.89982E+04	0.00000E+00
7.18353E+04	0.00000E+00
7.47891E+04	0.00000E+00
7.78643E+04	0.00000E+00
8.10659E+04	9.90149E-02
8.43992E+04	0.00000E+00
8.78695E+04	0.00000E+00
9.14825E+04	0.00000E+00
9.52441E+04	0.00000E+00
9.91604E+04	2.80032E-05
1.03238E+05	0.00000E+00
1.07483E+05	0.00000E+00
1.11902E+05	0.00000E+00
1.16503E+05	2.17604E-04
1.21294E+05	8.64224E-06

1.26281E+05	3.09539E-06
1.31474E+05	3.21995E-06
1.36879E+05	1.13579E-03
1.42508E+05	1.90812E-05
1.48367E+05	5.86746E-05
1.54468E+05	3.91197E-04
1.60819E+05	6.24165E-06
1.67432E+05	6.62506E-06
1.74316E+05	1.97843E-05
1.81484E+05	1.83759E-01
1.88946E+05	8.26327E-05
1.96715E+05	2.26176E-04
2.04804E+05	2.46096E-04
2.13225E+05	3.55619E-04
2.21992E+05	1.41749E-03
2.31120E+05	1.13559E-03
2.40623E+05	1.79428E-04
2.50517E+05	3.51738E-04
2.60818E+05	8.84345E-03
2.71543E+05	3.41689E-05
2.82708E+05	1.27173E-02
2.94332E+05	2.47651E-04
3.06435E+05	2.60699E-04
3.19035E+05	2.40227E-04
3.32153E+05	1.28019E-03
3.45811E+05	1.72946E-03
3.60030E+05	1.84693E-03
3.74833E+05	1.37831E-04
3.90246E+05	5.16886E-04
4.06292E+05	4.75630E-04
4.22998E+05	7.99280E-04
4.40391E+05	1.24280E-03
4.58499E+05	1.21251E-03
4.77351E+05	2.65645E-03
4.96979E+05	3.05557E-03
5.17414E+05	8.74967E-04
5.38689E+05	8.64483E-03
5.60839E+05	1.55782E-03
5.83900E+05	1.58695E-03
6.07909E+05	9.57560E-03
6.32904E+05	5.47834E-03
6.58928E+05	2.82307E-03
6.86022E+05	1.34180E-02
7.14230E+05	3.19055E-03
7.43598E+05	1.11063E-02
7.74173E+05	4.16588E-02
8.06006E+05	1.10210E-02
8.39147E+05	1.60182E-02
8.73651E+05	3.07958E-02
9.09574E+05	9.86217E-02
9.46975E+05	1.56306E-01
9.85912E+05	7.59860E-02
1.02645E+06	2.04555E-02
1.06866E+06	1.12418E-02
1.11260E+06	1.20457E-01
1.15835E+06	3.12234E-02
1.20598E+06	1.18536E-01
1.25556E+06	5.04358E-02
1.30719E+06	4.28103E-02
1.36094E+06	1.56756E-02
1.41690E+06	1.88845E-02
1.47516E+06	1.06094E-02
1.53581E+06	1.81697E-02
1.59896E+06	4.56338E-03
1.66471E+06	1.55976E-02
1.73316E+06	8.63985E-03
1.80442E+06	1.76566E-02
1.87862E+06	2.21661E-02
1.95586E+06	1.87860E-02
2.03628E+06	1.33387E-02
2.12001E+06	0.00000E+00
2.20718E+06	4.22741E-03
2.29794E+06	0.00000E+00
2.39242E+06	0.00000E+00
2.49080E+06	0.00000E+00
2.59321E+06	0.00000E+00
2.69984E+06	0.00000E+00
2.81085E+06	0.00000E+00

2.92643E+06	0.00000E+00
3.04676E+06	0.00000E+00
3.17204E+06	0.00000E+00
3.30247E+06	0.00000E+00
3.43826E+06	0.00000E+00
3.57963E+06	0.00000E+00
3.72682E+06	6.95479E-03
3.88006E+06	3.00752E-03
4.03960E+06	8.83456E-03
4.20570E+06	5.63905E-03
4.37863E+06	6.48519E-03
4.55867E+06	6.71068E-03
4.74611E+06	9.96248E-03
4.94126E+06	1.83187E-02
5.14444E+06	1.53111E-02
5.35597E+06	1.39766E-02
5.57620E+06	2.42122E-02
5.80548E+06	2.15055E-02
6.04419E+06	5.91204E-03
6.29271E+06	0.00000E+00
6.55146E+06	5.80884E-03
6.82084E+06	2.91289E-02
7.10131E+06	2.44383E-04
7.39330E+06	0.00000E+00
7.69730E+06	0.00000E+00
8.01379E+06	1.65429E-04
8.34330E+06	0.00000E+00
8.68637E+06	0.00000E+00
9.04354E+06	0.00000E+00
9.41539E+06	0.00000E+00
9.80253E+06	0.00000E+00

end

Appendice 3 – Approccio allo studio del danno biologico basato sull'analisi della struttura delle tracce

L'obiettivo della teoria della struttura della traccia è:

- (i) Identificare le modificazioni a livello molecolare importanti per la determinazione dell'effetto delle radiazioni che si vuole considerare. Le ionizzazioni e le dissociazioni ed i conseguenti ioni, elettroni e radicali, giocano un grosso ruolo nelle successive reazioni chimiche e biologiche.
- (ii) Prevedere e spiegare la distribuzione spaziale delle specie rilevanti con un minimo di ipotesi relative ai processi preliminari [372]; questa distribuzione spaziale dovrebbe essere fornita in termini di probabilità congiunte di avere un evento di tipo S_1 nella posizione x_1 ed allo stesso tempo un evento S_2 nella posizione x_2 , ed S_3 nella posizione x_3 , e così via per tenere conto delle correlazioni spaziali per ulteriori reazioni
- (iii) Identificare (per esempio attraverso studi di correlazione o modellando i successivi processi) i parametri della struttura fisica della traccia che determina in modo predominante la natura e la intensità dell'effetto finale della radiazione e che può anche essere usata per caratterizzare un campo di radiazioni riguardo alla sua azione se confrontato con altri campi di radiazione.

La teoria che descrive la generazione delle tracce di radiazioni e la loro struttura è in continuo sviluppo. Hanno contribuito Spencer [374], Fano [371, 372, 373], Berger [375], Boag [376, 377], Platzman [378, 379], Mozumder e Magee [380, 381], Caswell [382, 383], Voltz [384], Ritchie [385], Inokuti [386], Lea [387], Katz [388, 389, 390], Kaplan [391], Paretzke [392], Zerby [393] ed altri. Recentemente sono stati fatti numerosi progressi utilizzando tecniche di simulazione su computer veloci, grazie agli studi di Grosswendt ed altri [394, 395], Hamm ed altri [396, 397, 398, 399], Ito [400], Kaplan [401], Nelson ed altri [402], Paretzke [403, 404], Terrissol [405], Uehara ed altri [406], Wilson e Toburen [407, 408, 409, 410], Zaidler e Brenner [411, 412].

L'importanza della conoscenza della struttura della traccia per determinare gli effetti biologici era stata già dimostrata nel 1946 [387]. Le applicazioni della teoria della struttura della traccia comprendono l'interpretazione delle tracce nelle emulsioni nucleari ed in altri tipi di rivelatori a stato solido [388, 389, 390].

I moderni metodi di simulazione delle tracce rendono possibile la descrizione delle tracce stocastiche dei differenti tipi di radiazione fino all'ordine dei nm, con l'obiettivo di descrivere i meccanismi di danno del DNA.

A questo fine sono stati messi a punto indipendentemente dai vari studiosi quattro diversi modelli, che presentano delle analogie, ma anche differenze notevoli nei metodi, nelle ipotesi ed anche in alcune conclusioni.

A3.1. Modello basato sull'analisi della frequenza della deposizione di energia nel bersaglio

La filosofia di questo approccio è basata sul fatto che l'effetto della radiazione è dovuto principalmente alle proprietà spaziali delle tracce su scala microscopica, e che il confronto tra le efficaci biologiche relative (RBE) con le caratteristiche delle strutture delle tracce

simulate per differenti tipi di radiazioni dovrebbe condurre all'identificazione di proprietà delle tracce biologicamente rilevanti e peranto più vicine ai meccanismi biomolecolari.

Un approccio usato da tempo [416, 417, 418, 421] è stato quello di valutare la frequenza assoluta delle deposizioni di energia in bersagli cilindrici di dimensioni variabili tra 1 e 100 nm e pertanto cercare legioni di energia e volume che possano essere correlate con l'RBE e possono fornire materiale per studi più dettagliati [422]. In questo tipo di analisi viene usata più spesso l'energia rispetto al numero di ionizzazioni poiché risulta chiaro che la produzione di ionizzazioni dipende fortemente dal mezzo scelto, dal suo stato di condensazione e dal livello di dettaglio delle sezioni d'urto, e dal fatto che non c'è nessun motivo a priori per escludere il possibile ruolo delle eccitazioni nel danneggiamento a livello locale [423, 424].

Nelle figure A3.1 ed A3.2 è riportata la frequenza assoluta di eventi di deposizione di energia, dovuti a vari tipi di radiazione nell'acqua, in volumi cilindrici posizionati in modo casuale. I volumi esaminati sono di due tipi, con dimensioni corrispondenti alle dimensioni tipiche di un segmento di DNA (2 nm di diametro e 2 nm di altezza) e con dimensioni corrispondenti alle dimensioni tipiche di un nucleosoma (10 nm di diametro e 5 nm di altezza) [415]. Nell'asse a destra in entrambe le figure sono mostrate le corrispondenti frequenze di questi eventi nel DNA di una tipica cellula di mammifero [425].

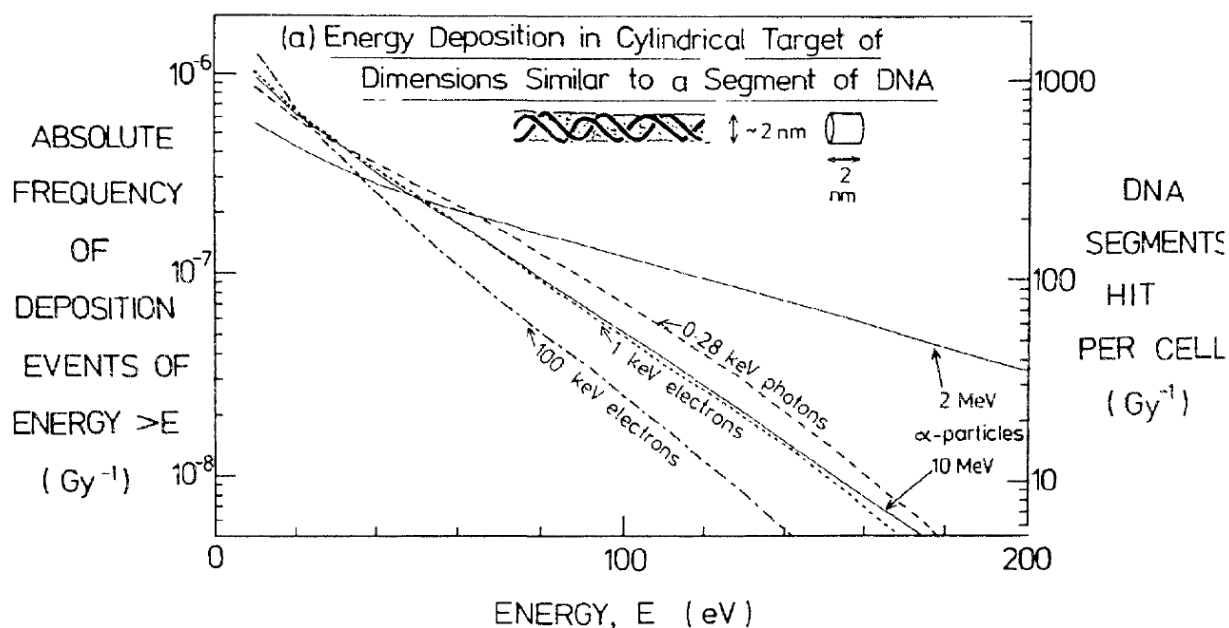


Fig. A3.1 – Frequenza assoluta di eventi di deposizione di energia, dovuti a vari tipi di radiazione nell'acqua, in volumi cilindrici posizionati in modo casuale corrispondenti alle dimensioni di un segmento di DNA [415].

L'asse a destra mostra le corrispondenti frequenze di questi eventi nel DNA di una tipica cellula di mammifero [370, 425].

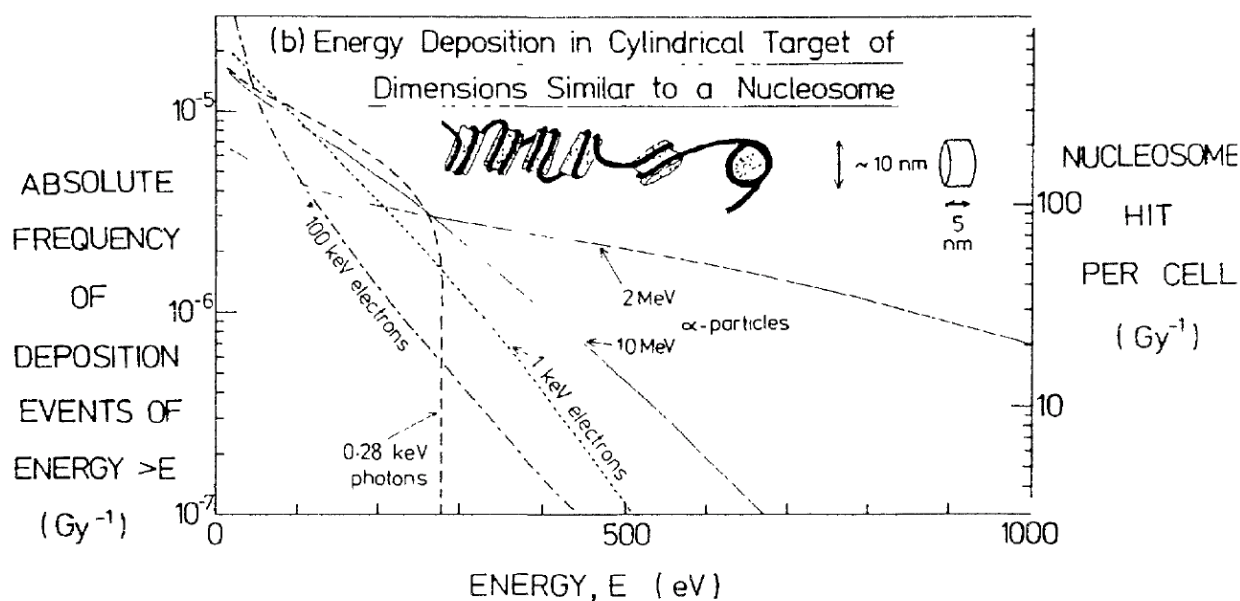


Fig. A3.2 – Frequenza assoluta di eventi di deposizione di energia, docuti a vari tipi di radiazione nell'acqua, in volumi cilindrici posizionati in modo casuale corrispondenti alle dimensioni di un nucleosoma [415]. L'asse a destra mostra le corrispondenti frequenze di questi eventi nel DNA di una tipica cellula di mammifero [370, 425].

Per il calcolo della frequenza degli eventi di deposizione dell'energia nel bersaglio e quindi della lineal energy sono utilizzabili anche codici *general purpose* come PENELOPE. E' il metodo utilizzato in questa tesi.

A3.2. Modello basato sull'analisi dei segmenti di traccia attraversanti il bersaglio

E' stato sviluppato un modello basato sulla struttura della traccia [426] nel quale viene fornita la descrizione della distribuzione spaziale degli eventi sia per gli elettroni sia per gli ioni. Per ciascuna particella ionizzante (primaria o secondaria) vengono calcolati i parametri relativi agli stopping power, alle perdite medie di energia per evento e al raggio medio delle tracce su un segmento limitato. Usando queste quantità viene calcolato l'intero processo di rallentamento, cioè l'inventario completo di tutte le particelle generate a partire dalla particella primaria ed i rispettivi contributi alla dose fino alle energie di subionizzazione.

Il modello permette così di calcolare l'efficacia delle radiazioni da cui tenere conto la struttura del bersaglio a livello nanometrico. Solamente le particelle secondarie con energie maggiori di 25 eV fanno parte dell'inventario. Questo modello è stato applicato per determinare i DSB. Il bersaglio è rappresentato da una sfera (fig. A3.3). Ogni deposito di energia nella sfera (che ha raggio R_j) si assume che abbia una probabilità f_j di causare un certo effetto.

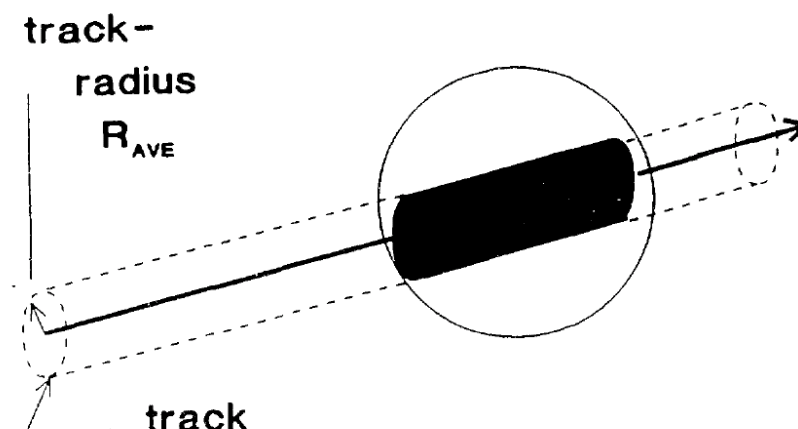


Fig. A3.3 – Rappresentazione schematica dell'interazione di una traccia con un rivelatore per singolo evento [370, 425]

La fig. A3.4 riporta un confronto tra dati calcolati e dati sperimentali su pellicola radiosensibile [427] che mostra chiaramente come diversi tipi di radiazione con lo stesso stopping power hanno efficacia relativa differente, in quanto ci sono differenze nello spettro dei raggi delta e nell'energia media persa per evento e pertanto nella geometria della struttura della traccia.

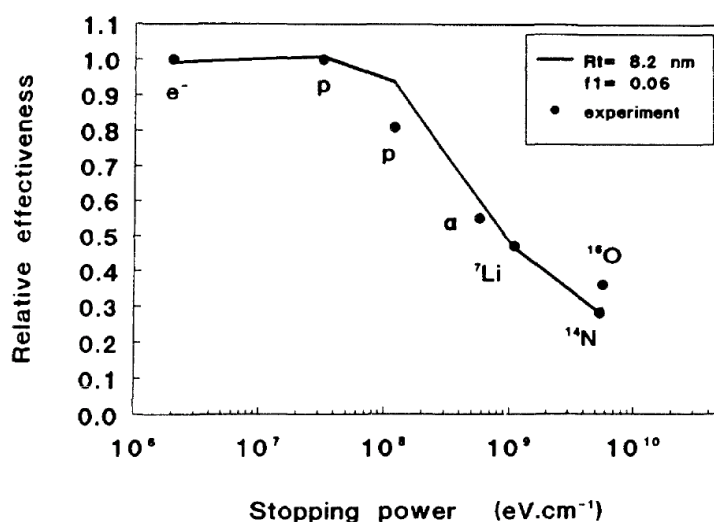


Fig.A3.4 – Confronto tra dati calcolati e dati sperimentali relativi all'efficacia relativa di diversi tipi di radiazioni su una pellicola radiosensibile [370, 425]

Questo modello è stato anche applicato per calcolare l'efficacia nell'induzione di DSB nel DNA in quanto questo tipo di rotture si sono dimostrate cruciali per gli effetti radiobiologici. In questo approccio la struttura a doppia elica del DNA è stata rappresentata con due cilindri associati che hanno un medesimo raggio di interazione ma i cui assi distano di 2 nm (fig. A3.5). Si assume che un evento di deposizione di energia in un cilindro abbia una probabilità di causare una rottura. Si assume che due rotture nei due cilindri adiacenti, indotte dal passaggio della stessa particella primaria diano luogo ad una DSB. E' stata adottata la pendenza iniziale della curva di sopravvivenza come sostituto della induzione di DSB dovuta al passaggio di una sola particella.

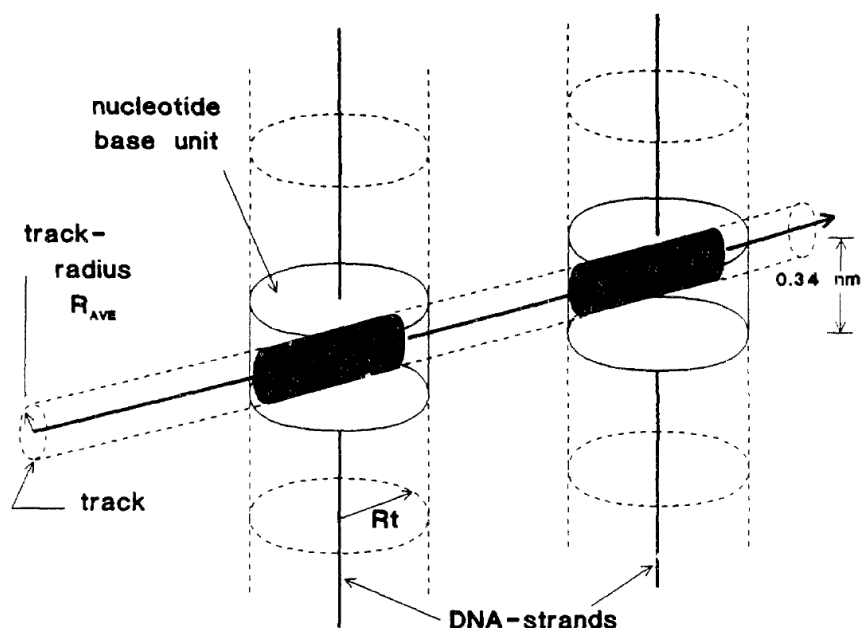


Fig.A3.5 – Rappresentazione schematica dell'interazione di una traccia con una doppia elica di DNA [370, 425]

La figura A3.6 riporta i dati sperimentali per i fibroblasti umani [428] confrontati con due insiemi di calcoli. Il comportamento gibboso dello stopping power rivelato dai dati sperimentali risulta essere strettamente approssimato dai calcoli ed è dovuto alla probabilità che la traccia intersechi i due cilindri causando un evento in ciascun cilindro aumenta con l'aumentare dello stopping power e con l'aumentare del raggio di influenza della traccia. Con stopping powers elevati eccessive deposizioni di energia nei due cilindri possono causare una diminuzione nell'efficacia relativa dell'effetto della radiazione.

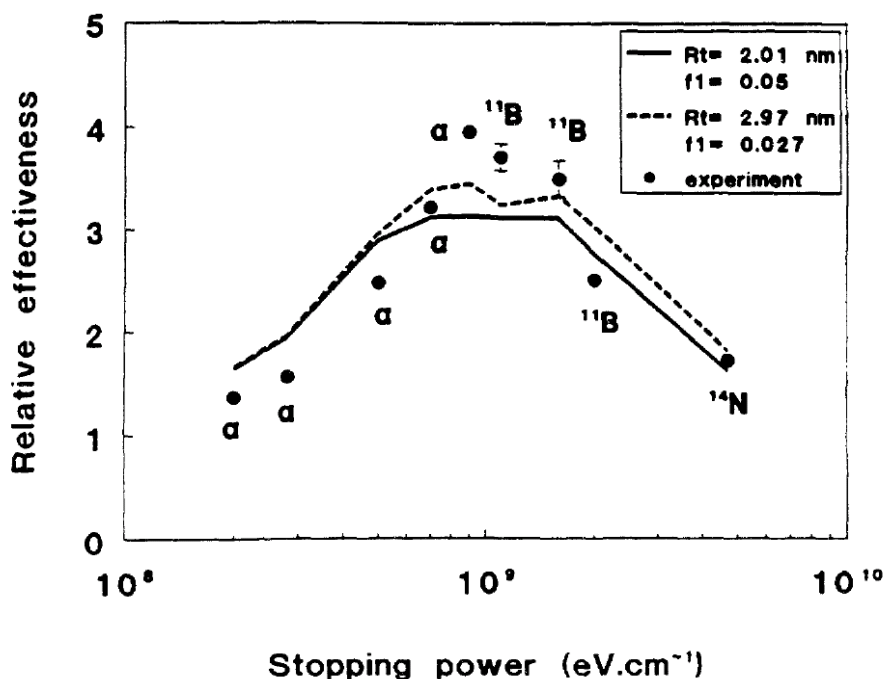


Fig. A3.6 – Confronto tra dati calcolati e dati sperimentali relativi all'efficacia relativa di DSB nel DNA per differenti tipi di radiazioni [370, 425]

A3.3. Modello adottato nel codice PARTRAC

I codici di traccia MOCA8 (per elettroni incidenti fino a 100 keV) [413] e MOCA14 (per protoni e particelle alfa) [429] sono stati sviluppati per il modello di bersaglio “acqua omogenea allo stato di vapore” e sono stati utilizzati in numerosi calcoli [404]. Questo modello di traccia delle particelle è stato esteso nel codice PARTRAC [430, 431] il quale segue oltre a questi tipi di particelle anche i fotoni (tra 10 eV e 100 MeV) tenendo conto dell'effetto fotoelettrico, degli scattering (coerenti ed incoerenti) e della produzione di coppie. PARTRAC estende il range delle energie degli elettroni in alto fino a 100 MeV e considera le sezioni d'urto di ionizzazione effettive per la fase liquida [432, 433]. Permette inoltre di descrivere complesse geometrie tridimensionali per descrivere bersagli complessi come il DNA, contenuto nella cromatina, contenuta a sua volta nel nucleo, il quale è presente all'interno di una cellula, che a sua volta fa parte di un tessuto. Infine PARTRAC segue anche il percorso delle specie chimiche primarie e secondarie (ad esempio H^+ , OH^- , altri ioni, elettroni acquosi, frammenti di DNA) prodotte dall'azione della radiazione nel bersaglio.

Il codice PARTRAC è stato usato per calcolare l'induzione di SSB e DSB da fotoni con differenti spettri energetici e per studiare l'effetto di deposizione di energia per via diretta ed indiretta (tramite attacco da parte dei radicali liberi). Se si assume come energia depositata minima E_t per avere una SSB quella di 17,5 eV [434] si ottiene per i fotoni con spettro tipico dei raggi X da 150 kV un valore di $(4 \pm 0,5) \times 10^{-10}$ SSB per dalton e per Gy e per fotoni da circa 300 eV valori di $2,6 \times 10^{-10}$ SSB per dalton e per Gy. Questi valori sono più alti di quelli ottenuti sperimentalmente per fotoni energetici, che variano tra $1,2$ e $2,8 \times 10^{-10}$ [435, 436]. Tuttavia il valore così ottenuti diminuisce se si aumenta il valore dell'energia di soglia E_t , ed in particolare se si raddoppia il valore della E_t si ottengono valori più bassi del 50%. Ciò indica che un valore di soglia più alto è in maggiore accordo con le osservazioni sperimentali. Viene correntemente usato un valore di 20 eV.

Sotto le ipotesi di una distribuzione casuale uniforme della diffusione verso il DNA (modellato come bersaglio cilindrico) dei radicali ossidrilici entro circa 3 nm dal sito ove si sono generati [437] e assumendo il valore dell'80% per la probabilità che l'interazione del radicale possa avvenire in corrispondenza alle basi del DNA (determinando solamente mutazioni puntuali ma non rotture) e del 20% per l'interazione con il desossiribosio [438], circa un terzo delle SSB calcolate appare essere determinato dall'azione indiretta della radiazione e due terzi dall'azione diretta della radiazione.

Si assume in questo modello che la formazione delle DSB risulti dalla concomitanza di due SSB sulle catene opposte se la loro distanza è inferiore ad un certo valore d multiplo della distanza standard di una coppia di basi successive. Assumendo per d il valore plausibile di 10 coppie di basi la produzione di DSB aumenta da circa $2,3 \times 10^{-11}$ per dalton e per Gy a circa 3×10^{-11} quando l'energia dei fotoni diminuisce dai raggi X da 150 kV ai fotoni da circa 300 eV, valore in qualche modo più elevato di quanto riportato sperimentalmente (tipicamente intorno a $1,5 \times 10^{-11}$). Il valore della produzione diminuisce di circa il 50% se si porta d a circa 3 coppie di basi. Si è nuovamente trovato che il contributo dovuto all'azione indiretta è inferiore a quello dovuto all'azione diretta della radiazione.

A3.4. Modello che include anche la rappresentazione dello stadio chimico

La distribuzione nello spazio e nel tempo dei radicali e delle molecole prodotte dalle varie reazioni di radiolisi dell'acqua, nell'intervallo di tempo compreso tra 10^{-15} s ed 1 s dopo l'interazione con la radiazione, è stata calcolata con codici Monte Carlo [401, 405]. La determinazione di tale distribuzione consente la possibilità di aggiungere al modello vari volumi contenenti soluti come gli enzimi antiossidanti *scavenger* ("spazzini") che sono chimicamente reattivi con i radicali liberi dell'acqua, o volumi contenenti un insieme di molecole biologiche (DNA od altre molecole) che sono pure chimicamente reattive con i radicali liberi dell'acqua o con gli *scavenger*. Possono quindi essere prese in considerazione tutte le reazioni chimiche tra queste specie. L'aggiunta di uno *scavenger* è necessaria per semplificare i calcoli in sostituzione dell'incorporazione nel modello di numerose biomolecole e di tutta la chimica connessa con il DNA in un ambiente cellulare [439]. Costituisce un primo passo verso la simulazione effettiva di tutto quello che succede in una cellula irradiata. Inizialmente l'introduzione di questi volumi finiti è stata limitata a causa dei limiti di tempo di calcolo e di memoria dei computer esistenti e sono stati effettuati studi su zone di dimensioni delle centinaia di nanometri cubici, sufficienti a contenere un'elica di DNA lunga 14 nm e con un raggio di 2 nm ed il liquido circostante costituito da una miscela di acqua liquida con una concentrazione di *scavenger* non eccedente i 2M (2 moli per litro).

In figura A3.7 è illustrato un primo tipico esempio costituito da un mezzo infinito costituito da acqua all'interno del quale è stato posto un piccolo volume cilindrico di interesse simulante la molecola di DNA circondato da un più ampio secondo volume contenente la miscela acqua + *scavenger* (la forma di questo secondo volume non è importante), sufficientemente ampio per contenere tutte le specie che si formano nelle vicinanze del DNA fino a 10^{-8} s. Nel modello considerato viene emesso un elettrone monoenergetico da 278 eV nella direzione del volume di interesse come indicato dalla freccia.

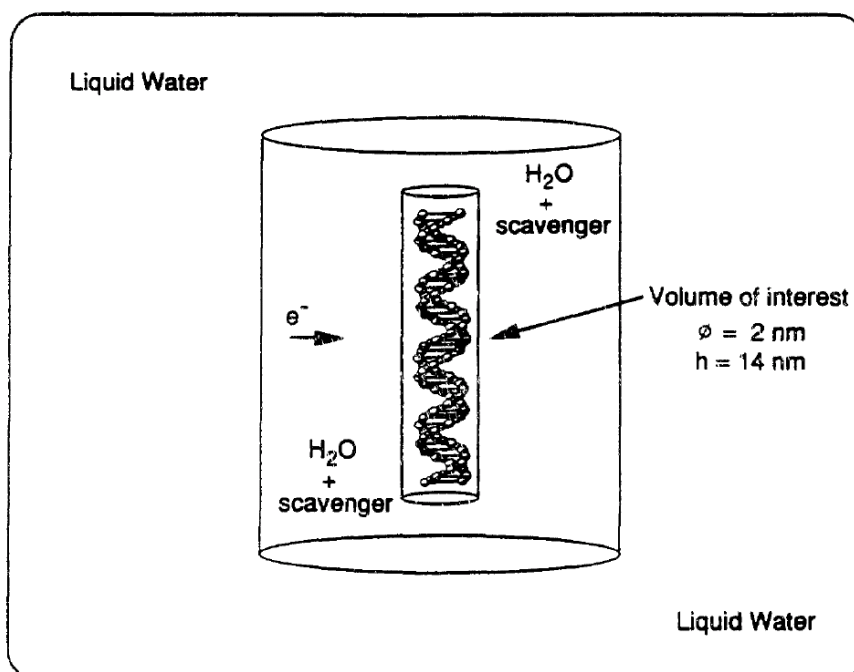


Fig. A3.7 – Schema del modello considerato [425]

Nei primi istanti (tra 10^{-18} e 10^{-15} s) il rallentamento dell'elettrone è quasi completo, hanno avuto luogo collisioni elastiche ed anelastiche (ionizzazioni ed eccitazioni), ed ogni ionizzazione localizzata nel volume di interesse è contata come un prodotto "diretto" della radiazione. Successivamente ha luogo la termalizzazione e la generazione degli elettroni acquosi e la creazione di radicali liberi. Questi fenomeni vengono simulati e per ogni specie (e_{aq}^- , OH^\bullet , H^\bullet , H_3O^+ , H_2O_2 , H_2 , HO_2 , OH^-) si ottiene, a partire dal tempo 10^{-15} s, un data set in un sistema di quattro coordinate (t , x , y , z). Nel volume più grande sono aggiunte le molecole di *scavenger*. Sia lo *scavenger* sia tutte le specie acquose possono diffondere e reagire in funzione del tempo. Quando i radicali OH^\bullet ed H^\bullet diffondendo entrano nel volume di interesse sono contati come prodotti "indiretti" della radiazione.

Per elettroni da 278 eV (valore tipico per elettroni Auger) nel caso della figura A3.7 l'analisi fornisce una produzione "diretta" di 0,242 ionizzazioni per elettrone e una produzione "indiretta" di 0,192 ionizzazioni in media a 10^{-12} s. In figura A3.8 sono rappresentati i valori delle produzioni "indirette" in funzione del tempo

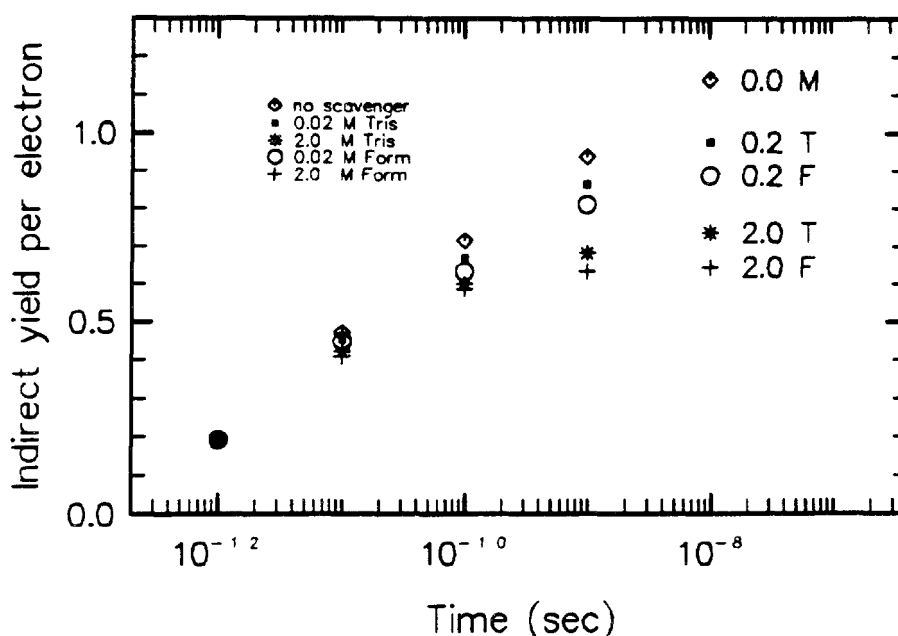


Fig. A3.8 – Produzioni "indirette", espresse come numero di OH^\bullet ed H^\bullet che entrano nel volume di interesse per elettrone in funzione del tempo. 0.0 M rappresenta il caso senza scavenger, 0.02 T e 2.0 T sono le concentrazioni in moli per litro di TRIS, 0.02 F e 2.0 F sono le concentrazioni in moli per litro di ioni formiato HCO_2^- [425]

A circa 10^{-10} s la produzione "indiretta" è circa due volte quella diretta e continua ad aumentare nel tempo. Wright ed altri [440] hanno ricavato risultati confrontabili sperimentalmente con un rapporto indiretto/diretto di 2,1 per gli elettroni Auger generati dal decadimento dello iodio 125 (energia media vicina a 300 eV) senza *scavenger*. L'effetto del TRIS sulla produzione diretta accumulata è piccolo, come ricordato anche da Holley e Chatterjee [439]. Il modello qui descritto è stato utilizzato anche per tenere conto delle reazioni chimiche con il DNA dopo l'emissione della cascata Auger per decadimento dello iodio 125 incorporato nel DNA [441].

Simili modelli computerizzati dello stadio chimico costituiscono un potente strumento per le indagini biochimiche. Hanno natura stocastica e possono essere migliorati con l'acquisizione di nuove conoscenze.

A3.5. Confronto tra diversi codici per l'analisi della struttura della traccia

Buona parte della nostra conoscenza sulla struttura della distribuzione spaziale della traccia è basata su calcoli Monte Carlo. Spesso i risultati di questi calcoli sono utilizzati nel modellare gli effetti biologici delle radiazioni. In assenza di verifiche sperimentali dirette possono comunque essere ottenute valutazioni con un certo grado di confidenza.

Lo sviluppo di codici Monte Carlo [442] per studiare la struttura delle tracce delle particelle cariche ha avuto inizio nel 1963 con Berger [375]. Poiché ogni autore ha sviluppato indipendentemente il proprio codice non è possibile effettuare un confronto esaustivo tra i singoli codici ma si può fare riferimento all'acqua (spesso utilizzata come tessuto equivalente) effettuando un paragone nel vapore e nella fase liquida [397, 414, 419, 443, 420]. Si può vedere per esempio nella figura A3.9 la percentuale cumulativa di interazione variando ad intervalli di 1 nm la distanza radiale del punto di partenza dell'elettrone. I codici usati sono per il vapore acqueo MOCA [403] e KURBUC [406] e per l'acqua liquida OREC [444] e CPA [405, 445]. Le distribuzioni sono molto simili per tutti e quattro i codici. Si può osservare qualche piccola differenza a distanze intorno ai 20 nm.

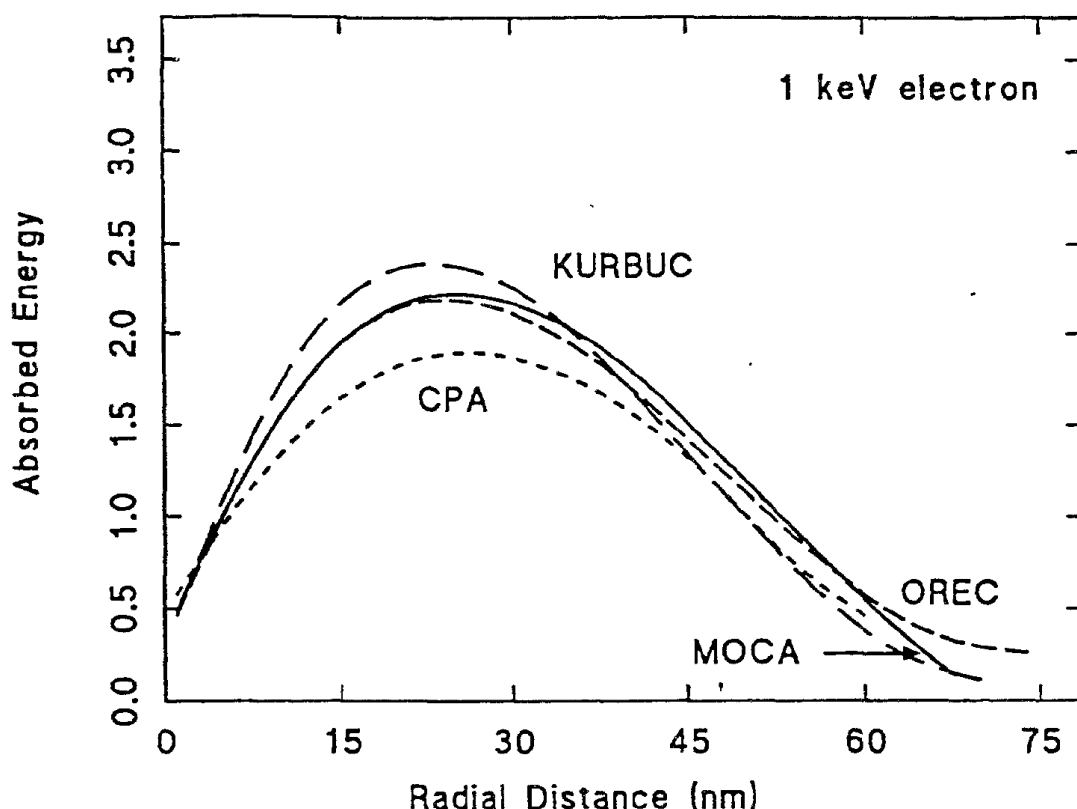


Fig. A3.9 – Distribuzione radiale delle interazioni rappresentate come percentuale cumulativa di interazioni normalizzata al numero totale di interazioni per 100 tracce di elettroni da 1 keV, calcolata con quattro diversi codici di traccia [370]

Nella figura A3.10 è mostrata la distribuzione degli eventi di deposizione dell'energia considerando come bersaglio dei cilindri simulanti tipici frammenti di DNA piazzati in modo casuale nell'acqua ed irraggiati in modo uniforme con elettroni monoenergetici da 1 keV.

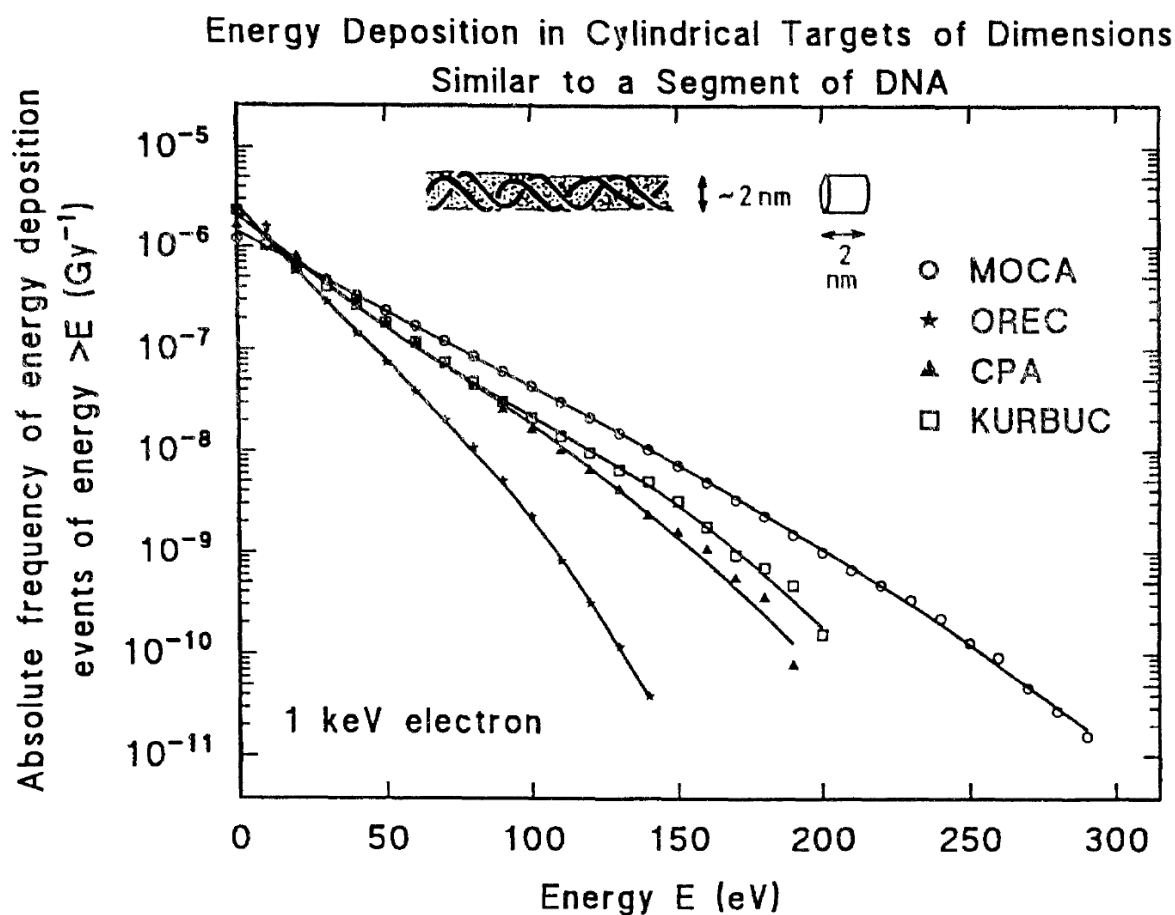


Fig. A3.10 – Distribuzione della frequenza assoluta di deposizione di energia $f(>E)$ maggiore di una quantità determinata di energia per gratin un singolo volume bersaglio cilindrico di diametro 2 nm e lunghezza 2 nm, disposto in modo casuale in acqua irradiato omogeneamente con rallentamento completo delle tracce degli elettroni da 1 keV.

Appendice 4 – Materiali utilizzati nel codice MCNP per le analisi macroscopiche

Aria

m1 7014 -0.7808 8016 -0.2095 18000 -0.0093 \$Air

ICRU 46 Adult Whole Brain (Densità=1.040 g/cc)

m100	1001	-0.107
	6000	-0.145
	7014	-0.022
	8016	-0.712
	11023	-0.002
	15031	-0.004
	16000	-0.002
	17000	-0.003
	19000	-0.003

ICRU 46 Scheletro, Whole Cranium (Densità=1.610 g/cc)

m200	1001	-0.050
	6000	-0.212
	7014	-0.040
	8016	-0.435
	11023	-0.001
	12000	-0.002
	15031	-0.081
	16000	-0.003
	20000	-0.176

ICRU Adult Skin (Densità=1.090 g/cc)

m300	1001	-0.100
	6000	-0.204
	7014	-0.042
	8016	-0.645
	11023	-0.002
	15031	-0.001
	16000	-0.002
	17000	-0.003
	19000	-0.001

Medical Physics Air (Densità=0.0013 g/cc)

m400	6000	-0.00012
	7014	-0.75527
	8016	-0.23178
	20000	-0.01283

Tessuti molli (Densità=1.04 g/cc)

m2	1000	-0.10454
	6000	-0.22663
	7000	-0.0249
	8000	-0.63525
	11000	-0.00112
	12000	-0.00013
	14000	-0.0003
	15000	-0.00134
	16000	-0.00204
	17000	-0.00133
	19000	-0.00208
	20000	-0.00024
	26000	-0.00005
	30000	-0.00003
	37000	-0.00001
	40000	-0.00001

Ossa (Densità=1.40 g/cc)

m3	1000	-0.07337
	6000	-0.25475
	7000	-0.03057
	8000	-0.47893
	9000	-0.00025
	11000	-0.00326
	12000	-0.00112
	14000	-0.00002
	15000	-0.05095
	16000	-0.00173
	17000	-0.00143
	19000	-0.00153
	20000	-0.10190
	26000	-0.00008
	30000	-0.00005
	37000	-0.00002
	38000	-0.00003
	82000	-0.00001

Appendice 5 – Subroutines usate per il codice PENELOPE

Modifica delle subroutines del pacchetto penEasy

```
!*****
!*                               TALLY                               *
!*          ENERGY DEPOSITION (COLLISION ESTIMATOR)                *
!*          AND PULSE HEIGHT SPECTRUM                               *
!*                                                                    *
!* Short description:                                                *
!* Tally routines for radiation transport calculations with          *
!* PENELOPE.                                                         *
!*                                                                    *
!* Calculates the spectrum of the energy deposited in a given        *
!* material and the total energy deposition with the collision        *
!* estimator.                                                         *
!*                                                                    *
!* Dependencies:                                                      *
!*   from PENELOPE:                                                  *
!*   -> common /TRACK/                                               *
!*   -> common /RSEED/                                              *
!*   from other penEasy files:                                       *
!*   -> routine FINDUF                                              *
!*                                                                    *
!* Compatible with PENELOPE versions:                                 *
!*   2005                                                             *
!*                                                                    *
!* Last update:                                                       *
!*   2006-01-30                                                       *
!*   Logarithmic plot of deposited energy and other modifications    *
!*   for lineal energy calculations - Bufalino                       *
!*   2005-09-29                                                       *
!*   History counter (N) converted into a REAL*8.                   *
!*   2004-12-12                                                       *
!*   - Report includes lowE and middleE values for each bin         *
!*   to facilitate the preparation of graphs with steps              *
!*   2004-11-06                                                       *
!*   - Adapted to new mode codes for TALLY                          *
!*   - REPORT open and manages its output files                     *
!*   - REPORT writes a gnuplot-friendly data file                   *
!*   2004-07-27 Bug corrected: clean-up of EDPTMP after an EOH;      *
!*   Thanks to Dr M. Zahringer for noticing the flaw.               *
!*   2004-01-08                                                       *
!*   - Adapted to variance reduction for total energy deposition.*
!*   IMPORTANT: Note that the use of variance reduction tech-      *
!*   niques is bound to distort the energy deposition SPECTRUM      *
!*   since this latter quantity is not an additive quantity         *
!*   but depends globally on each simulation history.               *
!*   2003-12-19 Speed definition changed to histories/s              *
!*   2003-04-01 Created                                              *
!*                                                                    *
!* Josep Sempau, email: josep.sempau@upc.es                         *
!* Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, Spain          *
!*****

subroutine EPStally(mode,eloss)
!*****
!* Input:                                                              *
!*   mode -> Identifies the state of the calling procedure          *
!*   eloss -> energy deposition                                       *
!*****
implicit none
integer mode
real*8 eloss

integer*4 kpar,ibody,mat,ilb
real*8 e,x,y,z,u,v,w,wght
common/track/e,x,y,z,u,v,w,wght,kpar,ibody,mat,ilb(5)
logical active
integer detmat,maxbin,nbin
parameter (maxbin=1000)
real*8 edptmp,count,emin,ebin,iebin,edep,edep2,nevent
real*8 eimpart,eimpart2,lemin, lebin,ilebin, eratio,energ,dennerg
common /scoeps/ count(maxbin),edptmp,edep,edep2,emin,ebin,
```



```

&          iebin,nbin,detmat,active,
&          eimpart(maxbin),eimpart2(maxbin),energ(maxbin),
&          dennerg(maxbin),lemin,lebin,ilebin,eratio,nevent
integer bin

if (.not.active) return

if (mode.le.0) then
  if (mat.ne.detmat) return
  edptmp = edptmp+eloss*wgght
  bin=(log(eloss)-lemin)*ilebin+1.0d0
  eimpart(bin)=eimpart(bin)+eloss*wgght
  eimpart2(bin)=eimpart2(bin)+eloss*wgght*eloss*wgght
  if(mode.ge.-8) nevent=nevent+1
  if(mode.eq.-98) nevent=nevent+1

else if (mode.eq.6) then
  edep = edep +edptmp
  edep2 = edep2+edptmp**2
  bin =(log(edptmp)-lemin)*ilebin+1.0d0
  edptmp = 0.0d0
  if (bin.lt.1.or.bin.gt.nbin) return
  count(bin) = count(bin)+1.0d0

endif
end

subroutine EPSreport(n,cputim,screen,maxuncert)
!*****
!*      Input:
!*      n -> no. of histories simulated
!*      cputim -> elapsed CPU time
!*      screen -> 1 if output goes to screen, 0 else
!*      Output:
!*      maxuncert -> max overall uncertainty in % (at 2.sigma)
!*      Comments:
!*      -> 'cputim' should not include initialization procedures;
!*      enter 0 or neg. if not available.
!*****
implicit none
integer screen
real*8 n,cputim,maxuncert

integer*4 seed1,seed2
common/rseed/seed1,seed2
logical active
integer detmat,maxbin,nbin
parameter (maxbin=1000)
real*8 edptmp,count,emin,ebin,iebin,edep,edep2,nevent
real*8 eimpart,eimpart2,lemin, lebin,ilebin, eratio,energ,dennerg
common /scoeps/ count(maxbin),edptmp,edep,edep2,emin,ebin,
&          iebin,nbin,detmat,active,
&          eimpart(maxbin),eimpart2(maxbin),energ(maxbin),
&          dennerg(maxbin),lemin,lebin,ilebin,eratio,nevent
integer i,nchan,out,finduf,error
real*8 q,q2,sigma,eff,avesig,maxq,emiddle,elow,uncert

maxuncert = 0.0d0 ! Needed in case of inactivity
if (.not.active) return

! *****
! *** Total energy deposited report ***
! *****

! *** Prepare output files:
out = 6 ! Default is to write to screen
if (screen.eq.0) then
  out = finduf()
  open(out,file='tallyEnergyDeposition.dat',iostat=error)
  if (error.ne.0) then
    write(*,*) ' '
    write(*,*) '*****'
    write(*,*) 'EPSreport:ERROR: cannot open output data file;'
    write(*,*) ' writing to screen instead'
    write(*,*) '*****'
    write(*,*) ' '
    out = 6
  end if
end if

```



```

&      'EPSinitally:ERROR: Too many channels; increase MAXBIN'
      stop
    endif

!      *** Clear counters:
      edptmp = 0.0d0
      edep   = 0.0d0
      edep2  = 0.0d0
      nevent=0
      do i=1,nbin
        count(i) = 0.0d0
        eimpart(i)=0.0d0
        eimpart2(i)=0.0d0
        lener=lamin+(i-1)*lebin
        energ(i)=exp(lener)
        denerg(i)=energ(i)*(eratio-1.0d0)
      enddo

      read(*,'(a80)') buffer
      if (index(buffer,eos).eq.0) then
        write(*,*) 'EPSinitally:ERROR: End-Of-Section mark not found'
        write(*,'(a,a)') ' expecting to find: ',eos
        write(*,'(a,a)') ' found instead:      ',buffer
        stop
      endif
      write(*,'(a)') '>>>> EPS tally initialization finished >>>>'
      end

```

Appendice 6 – La nuova terapia GdSSR con luce di sincrotrone

Attraverso la continua ricerca bibliografica in campo internazionale è stato recentemente acquisita la notizia che il ricercatore che ha, a suo tempo, addirittura brevettato la GdNCT classica (Prof.ssa Gelsomina De Stasio [240]), ha sviluppato un altro tipo di terapia che utilizza il gadolinio irraggiato con luce di sincrotrone. Tale sistema denominato GdSSR (Gadolinium Stereotactic Synchrotron Radiation Therapy) è stato anch'esso brevettato dalla stessa De Stasio il 27 settembre 2007 [247].

Illustriamo ora brevemente le fasi terapeutiche della GdSSR. Con la ben nota tecnica, usando come farmaco il "motexafin gadolinium" e sfruttando il fenomeno del danneggiamento della barriera ematoencefalica (che concentra il composto nelle cellule tumorali), si irraggia il paziente con fotoni di circa 51 keV di energia per i quali il tessuto sano (privo di gadolinio) presenta una limitata sezione d'urto mentre i tessuti tumorali contenenti gadolinio (che presenta un picco di fotoassorbimento a 51 keV e che, diseccitandosi emette elettroni Auger) sono soggetti all'azione degli elettroni. Poiché, come già evidenziato, è stato dimostrato sperimentalmente che il motexafin gadolinium si situa nel nucleo delle cellule tumorali [238], gli elettroni emessi, che presentano un corto range, sono molto efficaci per la distruzione del tumore stesso.

L'impiego inoltre di una tecnica stereotattica che massimizza l'effetto sul tumore e riduce la dose ai tessuti sani, accresce l'efficacia della terapia. Tutto ciò, unito alla già citata circostanza che il gadolinio presenta un picco di assorbimento per i fotoni a 51 keV (vedi figura A6.1), rende l'effetto della radiazione altamente selettivo, consentendo la distruzione del tumore senza sensibili danni collaterali.

Nella figura A6.1 è riportato l'andamento della sezione d'urto di fotoassorbimento per il gadolinio, ricavata dal data base XCOM, mantenuto dal NIST [352, 353, 354]. Nella figura si può osservare il picco di fotoassorbimento a 51 keV..

L'idea della GdSSR si è sviluppata partendo dai risultati di Goorley e Nikjoo [48, 98] che hanno calcolato e confrontato l'efficacia terapeutica di tre differenti approcci alla terapia dei tumori cerebrali basati sul gadolinio:

- la *neutron capture therapy* (GdNCT),
- il decadimento radioisotopico (GdRNT)
- la *photon activation therapy* (GdPAT).

Gadolinium

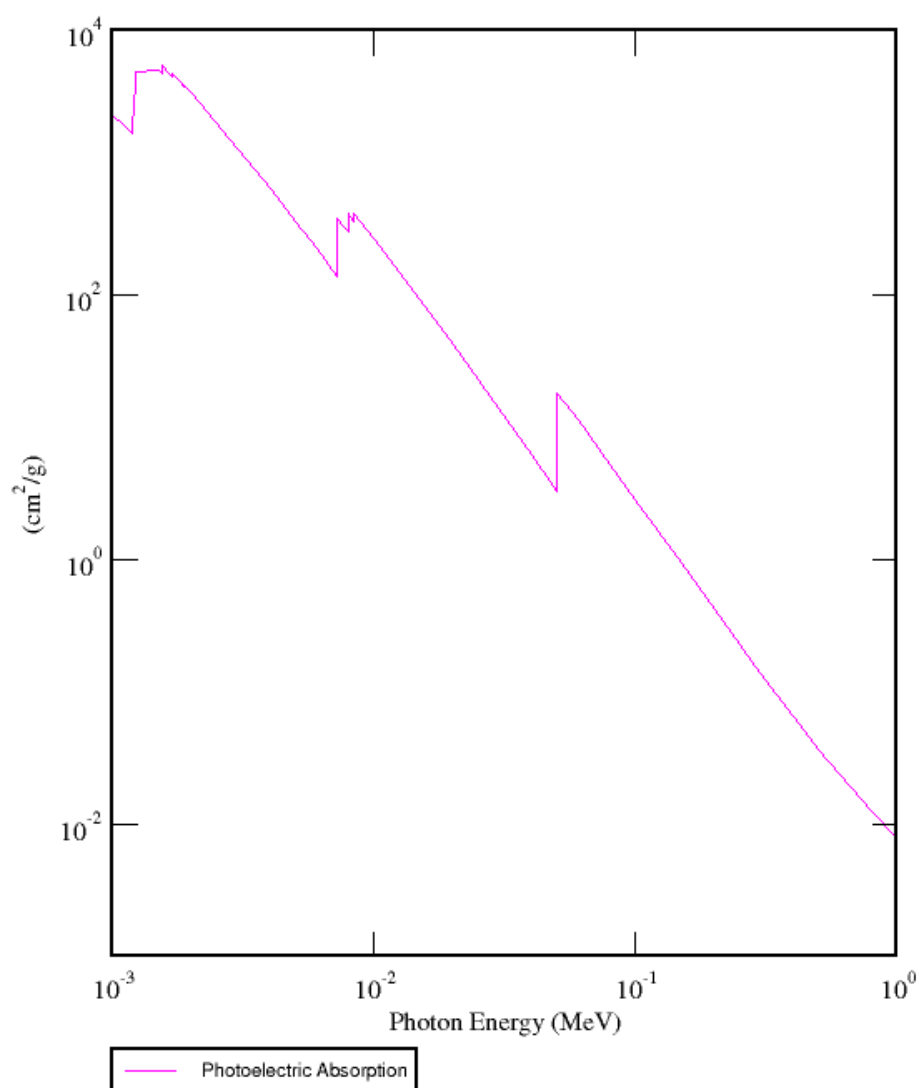


Fig. 14.1 – Andamento della sezione d'urto di fotoassorbimento per il gadolinio [352]

I risultati dei loro studi avevano dimostrato che, dei tre approcci, il terzo è quello che presenta la più elevata sorgente di elettroni Auger e la più elevata quantità di energia depositata in una sfera con diametro di 10 μm , rendendo più efficace la distruzione della cellula nella quale ha luogo la reazione [98].

La Prof.ssa De Stasio ha ora l'intenzione di testare tale terapia su animali da laboratorio (ci vorrà almeno un anno prima di avere i primi risultati). Per quanto riguarda l'uomo il periodo ovviamente si allunga e considerando i tempi necessari per i vari *trials*, se anche la terapia dovesse dimostrarsi efficace non potrebbe essere praticata prima di una decina d'anni.

Quanto gadolinio è necessario avere nel nucleo perché la GdSSR sia efficace? Un singolo evento di fotoassorbimento con conseguente emissione di elettroni Auger a stretto

contatto con il DNA è sufficiente ad uccidere una cellula inducendo rotture doppie non riparabili nella catena del DNA. Deve comunque essere presente una quantità sufficiente di Gd nel nucleo della maggior parte delle cellule tumorali. Il numero di fotoassorbimenti per nucleo cellulare N si ottiene con la formula:

$$N = n \Phi \mu \quad (13.1)$$

dove n è il numero di atomi di gadolinio presenti nel nucleo, Φ è la fluenza dei fotoni (un valore di 10^8 fotoni/(mm²s) per 5 minuti = 3×10^{10} fotoni/mm² risulta essere clinicamente accettabile e corrisponde ad una dose di circa 20 Gy) e μ è il coefficiente di assorbimento del gadolinio (a 51 keV vale $4,5 \times 10^3$ barn = $4,5 \times 10^{-19}$ mm²). Per riferimento la μ del carbonio alla stessa energia vale 0,19 barn [248].

All'energia di 51 keV il fotoassorbimento avviene con una probabilità dell' 82% da parte di un elettrone dell'orbitale K e con una probabilità del 18% da parte di un elettrone dell'orbitale L, generando in media 8,05 elettroni Auger con un'energia media di 7,63 keV. Lo stesso fotoassorbimento genera anche l'emissione di due fotoni da fluorescenza con una energia media di 34,9 keV [98]. Usando la (13.1) si calcola che per avere un fotoassorbimento per nucleo, usando una fluenza di fotoni da 51 keV "clinicamente accettabile" (3×10^{10} fotoni/mm²) occorre che siano presenti 10^8 atomi di gadolinio/nucleo, il che corrisponderebbe ad una concentrazione di Gd dell'ordine delle 10 ppm.

Volendo trasferire *in vivo* i risultati ottenuti *in vitro* dalla Prof.ssa De Stasio per il motexafin gadolinium [238], se si assume una distribuzione gaussiana del Gd nelle cellule tumorali, la statistica prevede che ci devono essere in media almeno 24 fotoassorbimenti per nucleo per essere sicuri che su 10^{10} cellule solo una non presenti fotoassorbimento. Ora 24 fotoassorbimenti per nucleo corrispondono, sempre utilizzando la (13.1), a una concentrazione di gadolinio dell'ordine delle 100 ppm. Tale concentrazione di gadolinio risulta essere, usando il "motexafin gadolinium", facilmente ottenibile.

Appendice 7 – Considerazioni sull'utilizzo di liposomi per il trattamento del GBM

I liposomi sono vescicolette di dimensioni variabili, in genere inferiori al micron, formate da doppi strati lipidici che si ottengono mediante dispersione di fosfolipidi in mezzi acquosi in opportuni rapporti. Sono dei carriers ideali per molti tipi di farmaci, proteine biologicamente attive, antigeni, radioisotopi. Ai liposomi possono essere attaccati anticorpi monoclonali (MoAbs) o un altro tipo di legante specifico per un determinato tipo di tessuto. I liposomi possono infine essere utilizzati per trasferire materiali genetici all'interno di specifiche cellule (terapia genica) e sono considerati a tal fine come una eccellente alternativa rispetto ad altri vettori come gli agenti virali.

Si è osservato che le cellule tumorali mostrano un *uptake* selettivo nei confronti di liposomi a bassa densità. Probabilmente ciò si verifica a causa della immatura vascolarizzazione dei tumori, ed è indipendente tra l'altro dalla tipologia del tumore stesso [176, 177, 178].

Dopo molti anni di ricerche sono state messe in commercio diverse preparazioni liposomiali comprendenti farmaci anti microbici ed antitumorali e vaccini. Sono attualmente in fase avanzata di clinical trials (II e III) farmaci antiinfiammatori, formulazioni liposomiali veicolanti il vaccino antinfluenzale e plasmidi per la trasfezione genica. Oltre ai principi attivi già citati, sono in forte sviluppo, in fase di ricerca, anche i liposomi utilizzati nei vari tipi di diagnostica o lo studio di vie di somministrazione liposomiali alternative alla via ev. Il primo sviluppo terapeutico dei liposomi, sfruttando il principio del cavallo di Troia, ha riguardato la terapia antimicrobica e in particolare l'attività antifungina. Si sa infatti che i liposomi dopo iniezione per via ev vengono opsonizzati e successivamente direzionati verso i macrofagi epatici (targeting passivo) che li ingeriscono per endocitosi convogliandoli nei lisosomi o in altre regioni del citoplasma: qui sono presenti gli agenti patogeni che vengono direttamente distrutti dal principio attivo. Hanno avuto molto successo forme liposomiali amfotericina B come l'AmBisome o veicolanti l'amikacina come il Mikasone, che hanno dimostrato maggiore efficacia clinica e minori effetti tossici sia rispetto al farmaco libero che ai complessi lipidici di amfotericina. Altri studi hanno riguardato i farmaci antimoniali, gli antibiotici e gli antimalarici. L'incorporazione di farmaci antitumorali in liposomi ha rappresentato una linea di ricerca molto seguita che ha prodotto preparati liposomiali noti come il DaunoXome e il Doxil. Il DaunoXome contiene una soluzione di daunorubicina incapsulata in liposomi di tipo SUV contenenti DSPC e Chol; il Doxil è costituito da liposomi a lunga emivita plasmatica contenuti PEG-DSPE, HSPC e Chol. Entrambi sono molto efficaci su molti tipi di carcinomi e possono essere utilizzati ad alte dosi senza avere effetto cardiotossico che normalmente limita l'efficacia del farmaco libero.

L'uso di liposomi come vaccini sintetici ha rappresentato un'altra importante applicazione anche commerciale come il vaccino per il virus dell'epatite, e altri ancora sotto sperimentazione clinica. Interessante è la preparazione ed il meccanismo di azione a livello cellulare dei virosomi, liposomi utilizzati per l'immunopotenziamento del virus dell'influenza (IRIV).

Ugualmente molto importanti sono le ricerche sull'uso dei liposomi come agenti di contrasto o per la diagnosi. Interessanti sono le applicazioni nella gamma-scintigrafia, nella risonanza magnetica per immagine, come agenti di contrasto (incorporanti sostanze

organiche iodurate) e nella sonografia (liposomi contenenti un gas inerte es. CO₂). Il marcatore (label) è immesso direttamente nello spazio acquoso del liposoma oppure è inserito in un chelante legato chimicamente ad uno dei costituenti lipidici. Applicazioni pratiche possono essere la diagnosi precoce di un infarto cardiaco o di tumori specie se questi sono preferenzialmente localizzati nelle vie linfatiche. Sfruttando il direccionamento passivo dei liposomi negli organi RES le applicazioni diagnostiche più importanti possono riguardare la patologia del fegato e della milza. Si sta anche sviluppando l'uso dei liposomi nella PET.

L'incorporazione di varie citochine e di immunomodulatori in liposomi diretti verso le cellule immunocompetenti è un'altra linea di ricerca molto seguita, attualmente allo stadio di clinical trials. In particolare l'opportunità di indirizzare tali principi attivi nelle cellule del kupfer può essere vantaggiosamente sfruttata al fine di un'azione antitumorale. L'inserimento di bacilli uccisi a scopo immunostimolante nella terapia dei tumori può essere fatto attraverso l'uso di liposomi giganti.

Per la loro caratteristica lipofila che li rende facilmente assorbibili dalle membrane e la loro natura particellare i liposomi possono essere con successo somministrati sfruttando vie alternative a quella endovenosa come la somministrazione per via polmonare, molto sfruttata per le patologie polmonari e la trasfezione genica; quella per via sottocutanea e muscolare che privilegia le vie linfatiche; quella per via topica per le patologie gravi della pelle ed infine quella per via orale per cui sono stati progettati liposomi sintetici di tipo polimerico più resistenti all'azione litica degli enzimi.

I liposomi possono essere coniugati chimicamente con vari agenti direccionanti di varia natura (polipeptidica e non) come i chelanti, il folato, gli zuccheri, gli anticorpi e altri agenti proteici. In tal caso acquisiscono un direccionamento diretto sulle cellule verso cui sono diretti i vettori. Il meccanismo prevede il binding sul recettore, l'endocitosi ed il rilascio dell'agente attivo dagli endosomi. In tal caso è molto importante l'ottimizzazione del sistema legante i liposomi con i vettori. Esso può essere costituito da un legame di affinità dell'agente direccionante alla superficie dei liposomi o da un legame covalente della proteina-vettore su uno dei costituenti lipidici o sulla parte distale del PEG (nel caso di liposomi di tipo stealth).

Il direccionamento dei liposomi al fegato può essere modulato coniugando le vescicole lipidiche rispettivamente con residui di mannosio o di galattosio. Nel primo caso si ha un targeting verso i macrofagi epatici; nel secondo caso il liposoma, di piccola dimensione, può essere direccionato agli epatociti: in entrambi i casi è fondamentale il sistema legante.

La trasfezione genica rappresenta oggi una delle punte più avanzate della ricerca farmaceutica e ha trovato già pratica applicazione in alcune sperimentazioni cliniche come la cura della fibrosi cistica o come il suo uso come "vaccino tumorale" e cioè l'induzione del potenziamento delle difese naturali o l'annullamento di meccanismi di difesa cellulare che danno luogo alla chemioresistenza. Solo in alcuni casi è possibile l'iniezione diretta del DNA "nudo" sui tessuti tumorali o su altre cellule somatiche. Infatti il DNA è una molecola molto polare e carica negativamente: per questo motivo non può passare attraverso la membrana cellulare per essere inserito nella cellula ospite. Nella maggior parte dei clinical trials si usano ancora come vettori del DNA virus come l'adenovirus o i retrovirus i quali, proteggendo i geni con il loro capsido lo veicolano naturalmente prima nelle cellule bersaglio e poi nel loro nucleo. L'uso dei virus anche se "svuotati" del loro contenuto genetico provoca però grossi problemi sul piano dei possibili effetti tossici e più in generale sul piano etico. Per questo motivo la ricerca attuale tende a progettare nuovi

vettori sintetici che agiscono come carrier dei geni in analogia ai virus. I vettori più semplici sono costituiti da lipidi cationici come il DOTMA, i quali hanno una testa polare carica positivamente (per neutralizzare la carica negativa del DNA) e una coda lipofila per conferire al complesso con il DNA la necessaria lipofilia per superare l'ostacolo costituito dalla membrana cellulare. Sono stati studiati molti tipi di lipidi cationici più o meno complessi come il DOTAP, DMRIE, DDAB, CTAB, DOSPA, DOGS e DC-Chol. Normalmente dopo aver complessato il plasmide con il lipide cationico in modo tale da avere un eccesso di carica positiva lo si formula ulteriormente aggiungendo il DOPE un fosfolipide che ha la caratteristica di subire una variazione di fase (lamellare \rightarrow esagonale) a pH 5-6. In tal modo, quando il complesso DNA-lipide subisce l'endocitosi e si inserisce negli endosomi la variazione di fase indotta nel DOPE provoca la rottura della membrana endosomiale, l'uscita del plasmide nel citoplasma e la sua entrata nel nucleo della cellula. Studiando la morfologia di tali complessi ai raggi X si è visto che le molecole del DNA sono ricoperte a "sandwich" stratificato con le molecole dei lipidi. In particolare il complesso, a secondo del rapporto DNA/lipide può assumere diverse forme: molto comune quella proposta del tipo "spaghetti and meat balls". Forme più complesse ma indubbiamente più efficaci di vettori sintetici per la trasfezione genica possono essere costituite attraverso un ulteriore inserimento di un agente direzionante che può essere: un anticorpo monoclonale (immunogenosoma), zuccheri (galattosio, lattosio), asialoorosomucoide, proteine come la transferrina o l'EGF. Particolarmente interessante è l'uso di anticorpi o loro frammenti, diretti verso particolari antigeni di membrana (usualmente di cellule tumorali) che inducono più facilmente la cellulo-specificità e l'endocitosi. Nel caso di immunogenosomi si cerca di sfruttare anche le proprietà fusogeniche del DOPE per renderli pH-sensibili e stimolare la loro fuoriuscita dall'endosoma. La ricerca attuale tende da una parte a cercare forme di veicolazione dei geni in veri e propri liposomi cercando di inserire in maniera stabile i geni al loro interno; dall'altra avere sistemi particellati carichi negativamente e direzionati. Per legare il DNA al liposoma si utilizzano normalmente, oltre ai lipidi cationici, sistemi a forte carica positiva come le polilisine, il DEAE-destrano e le poliamidoamine come i dendrimeri (starburst).

Sono state sviluppate formulazioni liposomiali con agenti di contrasto per MRI per l'imaging di organi dell'addome superiore con il seguente concetto: il composto chelante DTPA-stearylammide è stato incorporato nei liposomi e gli ioni di metallo paramagnetico Gadolinio (Gd^{3+}) o Manganese (Mn^{2+}) sono stati complessati nell'agente chelante [72, 73, 74, 75, 76]. Nel disegno (fig. A7.1) è mostrato lo schema di tale incorporazione.

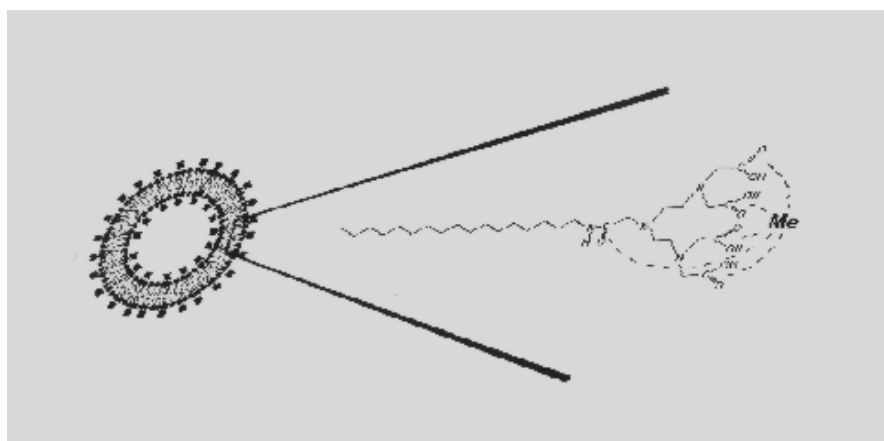


Fig. A7.1 – Schema di incorporazione liposomiale di composto al gadolinio

Da anni è in corso una collaborazione tra i ricercatori dell'Istituto Giannina Gaslini, la Fondazione Italiana per la Lotta al Neuroblastoma e l'Università canadese dell'Alberta

[360, 361, 362]. In questo studio, condotto dalla dr.ssa Chiara Brignole e del dr. Fabio Pastorino e coordinato dal dottor Mirco Ponzoni responsabile dell'Unità di Terapie Differenziate del Laboratorio di Oncologia dell'Istituto Gaslini, è stato approfondito l'approccio terapeutico basato sull'utilizzo dei liposomi come veicoli per la somministrazione di farmaci anti tumorali. I liposomi consentono, infatti, di trasportare il farmaco al tumore. Il farmaco rimane incapsulato nei liposomi e liberato solo quando raggiunge il bersaglio, in questo modo la sua tossicità per gli altri tessuti dell'organismo è limitata. La ricerca precedente, condotta in collaborazione con il Dr. Michele Cilli del Servizio Modelli Animali dell'IST di Genova, si basava sul bersagliamento dei vasi sanguigni tumorali, da parte di un chemioterapico rilasciato dai liposomi solo all'interno dei vasi, un metodo che riesce ad "affamare" il tumore privandolo del nutrimento necessario alla sua crescita, attraverso la distruzione dei vasi sanguigni che lo alimentano. Negli studi più recenti i ricercatori del Gaslini hanno sfruttato la tecnologia dei liposomi come utili "mezzi di trasporto" per approfondire un nuovo approccio terapeutico. I ricercatori genovesi, attraverso i liposomi, hanno questa volta veicolato alle cellule di neuroblastoma una sequenza artificiale di DNA. Tale sequenza di DNA ha la funzione di bloccare la produzione di una proteina che è essenziale per lo sviluppo delle cellule maligne di Neuroblastoma. La somministrazione di un particolare pezzo di DNA sintetico blocca da un lato la produzione di questa importante proteina, impedendo la crescita del tumore, e dall'altro contemporaneamente provoca l'attivazione di una forte risposta del sistema immunitario che, così sollecitato, contribuisce maggiormente all'uccisione delle cellule tumorali. Questa tecnica potrà avere in futuro interessanti sviluppi terapeutici, grazie al doppio effetto antitumorale che è in grado di provocare. La possibilità di incorporare composti al gadolinio consentirebbe infine di combinare tali effetti anche con la GdNCT.

Ringraziamenti

Alla fine del lavoro desidero ringraziare mia moglie Filomena e mio figlio Michele, per la pazienza ed il sostegno morale dimostratimi.

Ringrazio inoltre il Ministero della Pubblica Istruzione ed il Prof. Roberto Gallinari, Preside della mia Scuola che mi hanno consentito di svolgere il dottorato.

Ringrazio infine i Proff. Giorgio Curzio, Marino Mazzini e Francesco D'Errico, nonché il Dr. Ing. Valerio Giusti del DIMNP ed i dottori Piero Salvadori e Luca Menichetti, dell'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR, che mi hanno aiutato nella stesura della presente tesi.

Un particolare ringraziamento va al Prof. Nicola Cerullo, che mi ha sostenuto e guidato, oltre i suoi doveri di tutore, seguendomi ed indirizzandomi costantemente nella ricerca.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Spencer, A., Wilson, S., Batchelor, J., Reid, A., Rees, J. & Harpur, E. (1997) *Gadolinium chloride toxicity in the rat* in *Toxicol. Pathol.* 25, 245-255.
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?filters=&orig_db=PubMed&db=PubMed&cmd=Search&term=Toxicol+Pathol\[jour\]+AND+25\[volume\]+AND+245\[page\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?filters=&orig_db=PubMed&db=PubMed&cmd=Search&term=Toxicol+Pathol[jour]+AND+25[volume]+AND+245[page])
- [2] Holden N. E., *History of the Origin of the Chemical Elements and Their Discoverers*, Prepared for the 41st IUPAC General Assembly in Brisbane, Australia June 29th - July 8th, 2001, Brookhaven National Laboratory, BNL-NCS-68350-01/10-REV.
- [3] Kirk R.E., Othmer F.D., *Rare Earth Metals*, in *Enc. Chemical Technology*, Vol. II, 1509 (New York, 1953).
- [4] Belliveau, J.W., Kennedy Jr., D.N., McKinstry, R.C., Buchbinder, B.R., Weisskoff, R.M., Cohen, M.S., Vevea, J.M., Brady, T.J. and Rosen, B.R. "Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging." *Science*. **254**(5032): 716-9, 1991.
- [5] Shih, J. A., and Brugger, R. M. *Gadolinium as a neutron capture therapy agent*, in: B. J. Allen, D. E. Moore, and B. V. Harrington (eds.), *Progress in Neutron Capture Therapy*, pp. 183–186. New York: Plenum Publishing Corp., 1992.
- [6] Shih, J-L., and Brugger, R. M. *Gadolinium as a neutron capture therapy agent*, in *Med. Phys.*, 19: 733–744, 1992.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1508113
- [7] G.L. Locher, *Biological Effects and therapeutic possibilities of neutrons*, in *American Journal of Roentgenology*, 36, 1-13 (1936)
- [8] Sweet, W. H., M. Javid, *The possible use of slow neutrons plus boron-10 in the therapy of intracranial tumors*. in *Trans. Amer. neurol. Ass.* 76 (1951), 60-63.
- [9] Sweet, W. H., A. H. Soloway, G. L. Brownell: *Boron-slow neutron capture therapy of gliomas*, in *Acta Radiol. (Stockh.)* 1 (1963), 114-121.
- [10] Luessenhop A.J., Sweet W.H., Robinson J., *Possible use of the neutron capturing isotope Lithium-6 in the radiation therapy of brain tumors*, in *Amer. J. Roentgenol.* 76(1956), 376-392.
- [11] Liu H.B, Brugger R.M., Shih J.-L.A., *Neutron capture therapy with U-235 seeds*, in *Med. Phys.* 19(1992), 705-708.
- [12] Martin R.F., D'Cunha G., Pardee M., Allen B.J., *Induction of double-strand breaks following neutron capture by DNA bound Gd-157*, in *Int. J. Radiat. Biol.* 54(1988), 205-208.
- [13] Martin R.F., Haigh A., Monger. G., Pardee M., Whittaker A.D., Kelly D.P., Allen B.J., *157-Gd-Neutron capture: potential of 157-Gd-labelled DNA ligands for neutron capture therapy*, in: Allen B.J., Moore D.E., Harrington B.V. (ed.), *Progress in neutron capture therapy for cancer*, Plenum Press, New York-London 1992, p.357-360.

- [14] Allen B.J., *Neutron capture therapy research in Australia*, in *Pigment Cell Res.* 1989 Jul-Aug;2(4):235-9.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2678079
- [15] Shih JL, Brugger RM., *Neutron induced brachytherapy: a combination of neutron capture therapy and brachytherapy*, in *Med Phys.* 1992 Mar-Apr;19(2):369-75.
- [16] Wierzbicki JG, Maruyama Y, Porter AT., *Measurement of augmentation of ^{252}Cf implant by ^{10}B and ^{157}Gd neutron capture*, in *Med Phys.* 1994 Jun;21(6):787-90.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7935215
- [17] Runge V. M., Clanton J. A., Price A. C., Wehr C. J., Herzer W. A., Partain C. L., James A. E. The use of Gd-DTPA as a perfusion agent and marker of blood-brain barrier disruption. *Magn. Reson. Imaging*, 3: 43-55, 1985.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&list_uids=3923292&dopt=Abstract
- [18] Weinmann H-J., Brasch R. C., Press W-R., Wesbey G. E. Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent. *Am. J. Roentgenol.*, 142: 619-624, 1984.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&list_uids=6607655&dopt=Abstract
- [19] Martin, R. F., D'Chuna, G., Pardee, M., and Allen, B. J. *Induction of DNA doublestrand breaks by ^{157}Gd neutron capture*, in *Pigm. Cell Res.*, 2: 330–332, 1989.
- [20] S. T. Perkins and D. E. Cullen, "ENDL Type Formats for the LLNL Evaluated Atomic Data Library, EADL, for the Evaluated Electron Data Library, EEDL, and for the Evaluated Photon Data Library, EPDL," UCRL-ID-117796 (July 1994).
- [21] Laster BH, Shani G, Kahl SB, Warkentien L., *The biological effects of Auger electrons compared to alpha-particles and Li ions*, in *Acta Oncol.* 1996;35(7):917-23.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9004772
- [22] Tokuuye K, Tokita N, Akine Y, Nakayama H, Sakurai Y, Kobayashi T, Kanda K., *Comparison of radiation effects of gadolinium and boron neutron capture reactions*, in *Strahlenther Onkol.* 2000 Feb;176(2):81-3.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10697655
- [23] Tian Zhang, Akira Matsumura, Tetsuya Yamamoto, Fumiyo Yoshida, Tadao Nose and Nobuhiro Shimojo, *Comparison of Gadobenate Dimeglumine and Gadopentetate Dimeglumine: A Study of MR Imaging and Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy in Rat Brain Tumors*, in *American Journal of Neuroradiology* 23:15-18, January 2002, © 2002 American Society of Neuroradiology

<http://www.ajnr.org/cgi/reprint/23/1/15.pdf>

[24] Gelsomina De Stasio, Patrizia Casalbore, Roberto Pallini, Benjamin Gilbert, Francesca Sanità, Maria Teresa Ciotti, Giancarlo Rosi, Armando Festinesi, Luigi Maria Larocca, Alessandro Rinelli, Didier Perret, David W. Mogk, Paolo Perfetti, Minesh P. Mehta and Delio Mercanti, *Gadolinium in Human Glioblastoma Cells for Gadolinium Neutron Capture Therapy*, in *Cancer Research* 61, 4272-4277, May 15, 2001, © 2001 American Association for Cancer Research

<http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/reprint/61/10/4272.pdf>

<http://www.nsf.gov/mps/divisions/dmr/highlights/nafi/0084402.pdf>

[25] De Stasio G., Gilbert B., Frazer B. H., Mercanti, D., Casalbore P., Mogk D. W., Larolla L.M., Rinelli S., Pallini R., *Microlocalization of Gd in Cell Nuclei: Key for the Success of Brain Cancer Therapy*, 8th International Conference on Electronic Spectroscopy and Structure, August 8-12, 2000, Clark Kerr Campus, University of California, Berkeley, California, USA - special issue of the Journal of Electron Spectroscopy and Related Phenomena. They appeared in volumes 114-116, issues 1-3, dated March 2001, <http://www.elsevier.nl/gej-ng/29/30/33/show/Products/SID/frame.htm>

[26] Salt C., Sezen A., Kaden T.A., Weinreich R., *DNA-seeking gadolinium complexes for Neutron Capture Therapy (NCT)*, in *Annual Report 2001*, Paul Scherrer Institut, Laboratory for Radiochemistry and Environmental Chemistry.

<http://lch.web.psi.ch/pdf/anrep01/F-04radwaste.pdf>

[27] M. J. Daniels, R. J. Erhardt, B. H. Frazer, D. Rajesh, S. P. Howard, M. P. Mehta, G. De Stasio, *Subcellular Distribution of Motexafin Gadolinium in Tumor Cells*, Sincrotron Radiation Center, University of Wisconsin, 36th Users' Meeting – Saturday, October 25th, 2003

http://www.src.wisc.edu/meetings/SRC_UM2003/abstracts/Daniels&Erhardt_1_10_06_03.pdf

[28] Akine Y, Tokita N, Tokuyue K, Satoh M, Churei H, Le Pechoux C, Kobayashi T, Kanda K., *Suppression of rabbit VX-2 subcutaneous tumor growth by gadolinium neutron capture therapy*,

in *Jpn J Cancer Res.* 1993 Aug;84(8):841-3.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8407547

[29] Khokhlov VF, Yashkin PN, Silin DI, Djorova ES, Lawaczeck R., *Neutron capture therapy with gadopentetate dimeglumine: experiments on tumor-bearing rats*, in *Acad Radiol.* 1995 May; 2(5):392-8.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9419581

[30] Matsumura A, Zhang T, Yamamoto T, Yoshida F, Sakurai Y, Shimojo N, Nose T., *In vivo gadolinium neutron capture therapy using a potentially effective compound (Gd-BOPTA)*, in *Anticancer Res.* 2003 May-Jun;23(3B):2451-6.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12894527

- [31] Akine Y, Tokita N, Tokuyue K, Satoh M, Fukumori Y, Tokumitsu H, Kanamori R, Kobayashi T, Kanda K., *Neutron-capture therapy of murine ascites tumor with gadolinium-containing microcapsules*, in *J Cancer Res Clin Oncol*. 1992;119(2):71-3.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1429829
- [32] Watanabe T, Ichikawa H, Fukumori Y., *Tumor accumulation of gadolinium in lipid-nanoparticles intravenously injected for neutron-capture therapy of cancer*, in *Eur J Pharm Biopharm*. 2002 Sep;54(2):119-24.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12191681
- [33] Fukumori Y, Ichikawa H, Tokumitsu H, Miyamoto M, Jono K, Kanamori R, Akine Y, Tokita N., *Design and preparation of ethyl cellulose microcapsules of gadopentetate dimeglumine for neutron-capture therapy using the Wurster process*, in *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1993 Jun;41(6):1144-8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8370113
- [34] Miyamoto M, Ichikawa H, Fukumori Y, Akine Y, Tokuyue K., *Design and preparation of gadolinium-reservoir microcapsules for neutron-capture therapy by means of the Wurster process*, in *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1997 Dec;45(12):2043-50.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9433776
- [35] Jono K, Ichikawa H, Fujioka K, Fukumori Y, Akine Y, Tokuyue K., *Preparation of lecithin microcapsules by a dilution method using the Wurster process for intraarterial administration in gadolinium neutron capture therapy*, in *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1999 Jan;47(1):54-63.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9987827
- [36] Hiroyuki Tokumitsu, Hideki Ichikawa, Yoshinobu Fukumori, and Lawrence H. Block, *Preparation of Gadopentetic Acid-Loaded Chitosan Microparticles for Gadolinium Neutron-Capture Therapy of Cancer by a Novel Emulsion-Droplet Coalescence Technique*, in *Chem. Pharm. Bull.* 47(6) 838—842 (1999)
http://cpb.pharm.or.jp/cpb/199906/C06_0838.PDF
- [37] Tokumitsu Hiroyuki, Ichikawa Hideki and Fukumori Yoshinobu, *Chitosan Gadopentetic Acid Complex Nanoparticles for Gadolinium Neutron Capture Therapy of Cancer: Preparation by Novel Emulsion Droplet Coalescence Technique and Characterization*, in *Pharmaceutical Research* 16 (12) p.1830-1835 December 1999
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10644070
- [38] Miyamoto M, Hirano K, Ichikawa H, Fukumori Y, Akine Y, Tokuyue K., *Biodistribution of gadolinium incorporated in lipid emulsions intraperitoneally administered for neutron-capture therapy with tumor-bearing hamsters*, in *Biol Pharm Bull*. 1999 Dec;22(12):1331-40.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10746166

- [39] Tokumitsu H, Hiratsuka J, Sakurai Y, Kobayashi T, Ichikawa H, Fukumori Y., *Gadolinium neutron-capture therapy using novel gadopentetic acid-chitosan complex nanoparticles: in vivo growth suppression of experimental melanoma solid tumor*, in *Cancer Lett.* 2000 Mar 31;150(2):177-82.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10704740
- [40] Shikata F, Tokumitsu H, Ichikawa H, Fukumori Y., *In vitro cellular accumulation of gadolinium incorporated into chitosan nanoparticles designed for neutron-capture therapy of cancer*, in *Eur J Pharm Biopharm.* 2002 Jan;53(1):57-63.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11777753
- [41] Fukumori Yoshinobu, *Research Report: Molecular and Particulate Designs for Controlling Biodistribution of Sensitizers in Neutron-Capture Therapy of Cancer* (in giapponese) - Project Number: 11470479 - Grant-in-Aid for Scientific Research (B)(2) (1999-2001) from Japan Society for the Promotion of Science, March, 2002.
<http://www.pharm.kobegakuin.ac.jp/~seizai/%89%C8%8C%A4%94%EF%95%F1%8D%90%8F%912002.3.html>
- [42] Hofmann B, Fischer CO, Lawaczeck R, Platzek J, Semmler W., *Gadolinium neutron capture therapy (GdNCT) of melanoma cells and solid tumors with the magnetic resonance imaging contrast agent Gadobutrol*, in *Invest Radiol.* 1999 Feb;34(2):126-33.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9951792
- [43] Oyewumi MO, Mumper RJ., *Gadolinium-loaded nanoparticles engineered from microemulsion templates*, in *Drug Dev Ind Pharm.* 2002 Mar;28(3):317-28.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12026224
- [44] Oyewumi MO, Mumper RJ., *Engineering tumor-targeted gadolinium hexanedione nanoparticles for potential application in neutron capture therapy*, in *Bioconjug Chem.* 2002 Nov-Dec;13(6):1328-35.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12440870
- [45] Oyewumi MO, Mumper RJ., *Influence of formulation parameters on gadolinium entrapment and tumor cell uptake using folate-coated nanoparticles*, in *Int J Pharm.* 2003 Jan 30;251(1-2):85-97.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12527178
- [46] Oyewumi MO, Yokel RA, Jay M, Coakley T, Mumper RJ., *Comparison of cell uptake, biodistribution and tumor retention of folate-coated and PEG-coated gadolinium nanoparticles in tumor-bearing mice*, in *J Control Release.* 2004 Mar 24;95(3):613-26
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15023471

- [47] Salt, Christa: *DNA-seeking gadolinium complexes for Neutron Capture Therapy (NCT)*, PhD thesis, University of Basle 2001.
- [48] John Timothy Goorley, *A Comparison of Three Gadolinium Based Approaches to Cancer Therapy*, Ph.D Thesis in Nuclear Engineering, Massachusetts Institute of Technology, January 2002
- [49] Palasz A., Czekaj P., *Toxicological and cytophysiological aspects of lanthanides action*, in *Acta Biochimica Polonica*, vol. 47 No. 4/2000, 1107-1114
http://www.actabp.pl/pdf/4_2000/1107-1114s.pdf
- [50] Klein, A., Zhadkewich, M., Margolick, J., Winkelstein, J. & Bulkley, G. (1994) *Quantitative discrimination of hepaticreticulo-endothelial clearance and phagocytic killin in J. Leukocyte Biol.* 55, 248-252.
- [51] Roland, C., Naziruddin, B., Mohanakumar, T. & Flye, M. (1999) *Gadolinium blocks rat Kupffer cell calcium channels: Relevance to calcium-dependent prostaglandin E2 synthesis and septic mortality*, in *Hepatology* 29, 756-765.
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?filters=&orig_db=PubMed&db=PubMed&cmd=Search&term=Hepatology\[jour\]+AND+29\[volume\]+AND+756\[page\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?filters=&orig_db=PubMed&db=PubMed&cmd=Search&term=Hepatology[jour]+AND+29[volume]+AND+756[page])
- [52] Ruettinger, D., Vollmar, B., Wanner, G. & Messmer, K. (1996) *In vivo assessment of hepatic alterations following gadolinium chloride-induced Kupffer cell blockade*, in *J. Hepatol.* 25, 960-967.
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?filters=&orig_db=PubMed&db=PubMed&cmd=Search&term=J+Hepatol\[jour\]+AND+25\[volume\]+AND+960\[page\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?filters=&orig_db=PubMed&db=PubMed&cmd=Search&term=J+Hepatol[jour]+AND+25[volume]+AND+960[page])
- [53] Ferreira, J., Tapia, G. & Videla, L. (1998) *Effects of the Kupffer cell inactivator gadolinium chloride on rat liver oxygen uptake and content of mitochondrial cytochromes*, in *FEBS Lett.* 426, 263-265.
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?filters=&orig_db=PubMed&db=PubMed&cmd=Search&term=FEBS+Lett\[jour\]+AND+426\[volume\]+AND+263\[page\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?filters=&orig_db=PubMed&db=PubMed&cmd=Search&term=FEBS+Lett[jour]+AND+426[volume]+AND+263[page])
- [54] Decker, K. (1990) *Biologically active products of stimulated liver macrophages (KC)*, in *Eur. J. Biochem.* 192, 245-261.
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?filters=&orig_db=PubMed&db=PubMed&cmd=Search&term=Eur+J+Biochem\[jour\]+AND+192\[volume\]+AND+245\[page\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?filters=&orig_db=PubMed&db=PubMed&cmd=Search&term=Eur+J+Biochem[jour]+AND+192[volume]+AND+245[page])
- [55] Rai, R., Yang, S., McClain, C., Karp, C., Klein, A. & Diehl, M. (1996) *Kupffer cell depletion by gadolinium chloride enhances liver regeneration after partial hepatectomy in rats*, in *Am. J. Physiol.* 270, G909-G-918.
- [56] Kim, S., Cho, J., Chung, Y., Ahn, E., Lee, K. & Han, Y. (1998) *Suppression of xenobiotic-metabolizing enzyme expression in rats by acriflavine, a protein kinase C inhibitor. Effects on epoxide hydrolase, glutathione S-transferases, and cytochromes P450*. in *Drug. Metab.Dispos.* 26, 66-72.
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?filters=&orig_db=PubMed&db=PubMed&cmd=Search&term=Drug+Metab+Dispos\[jour\]+AND+26\[volume\]+AND+66\[page\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?filters=&orig_db=PubMed&db=PubMed&cmd=Search&term=Drug+Metab+Dispos[jour]+AND+26[volume]+AND+66[page])

- [57] Olynyk, J., Yeoh, G., Ramm, G., Clarke, S., Hall, P., Britton, R., Bacon, B. & Tracy, T. (1998) *Gadolinium chloride suppresses hepatic oval cell proliferation in rats biliary obstruction*, in *Am. J. Pathol.* 152, 347-352.
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?filters=&orig_db=PubMed&db=PubMed&cmd=Search&term=Am+J+Pathol\[jour\]+AND+152\[volume\]+AND+347\[page\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?filters=&orig_db=PubMed&db=PubMed&cmd=Search&term=Am+J+Pathol[jour]+AND+152[volume]+AND+347[page])
- [58] Michael, S., Pumford, N., Mayeux, P., Niesman, M. & Hinson, J. (1999) *Pretreatment of mice with macrophage inactivators decreases acetaminophen hepatotoxicity and the formation of reactive oxygen and nitrogen species*, in *Hepatology* 30, 186-195.
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?filters=&orig_db=PubMed&db=PubMed&cmd=Search&term=Hepatology\[jour\]+AND+30\[volume\]+AND+186\[page\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?filters=&orig_db=PubMed&db=PubMed&cmd=Search&term=Hepatology[jour]+AND+30[volume]+AND+186[page])
- [59] Neyrinck, A., Eeckhoudt, S., Meunier, C., Pamfer, S., Taper, H., Verbeeck, R. & Delzenne, N. (1999) *Modulation of paracetamol metabolism by Kupffer cells: A study on rat liver slices*, in *Life Sci.* 65, 2851-2859.
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?filters=&orig_db=PubMed&db=PubMed&cmd=Search&term=Life+Sci\[jour\]+AND+65\[volume\]+AND+2851\[page\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?filters=&orig_db=PubMed&db=PubMed&cmd=Search&term=Life+Sci[jour]+AND+65[volume]+AND+2851[page])
- [60] Yokoyama, H., Fukuda, M., Okamura, Y., Mizukami, T., Ohgo, H., Kamegaya, Y., Kato, S. & Ishii, H. (1999) *Superoxide anion release into the hepatic sinusoid after an acute ethanol challenge and its attenuation by Kupffer cell depletion* in *Alcohol Clin. Exp. Res.* 23, 71S- 75S.
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?filters=&orig_db=PubMed&db=PubMed&cmd=Search&term=Alcohol+Clin+Exp+Res\[jour\]+AND+23\[volume\]+AND+71\[page\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?filters=&orig_db=PubMed&db=PubMed&cmd=Search&term=Alcohol+Clin+Exp+Res[jour]+AND+23[volume]+AND+71[page])
- [61] Abdel-Razzak, Z., Loyer, P., Fautrel, A., Gautier, J., Corcos, L., Turlin, B., Beanne, P. & Guillouzo, A. (1993) *Cytokines down-regulate of major cytochrome P450-enzymes in adult human hepatocytes in primary culture* in *Mol. Pharm.* 44, 707-715.
- [62] Escalante, B., Erlij, D., Falck, J. & McGiff, J. (1993) *Cytochrome P450-dependent arachidonate metabolites affect renal transport in the rabbit* in *J. Cardiovasc. Pharm.* 22 (Suppl. 2), S106-S108.
- [63] Badger, D., Kuester, R., Sauer, J. & Sipes, I. (1997) *Gadolinium chloride reduces cytochrome P450: Relevance to chemical-induced hepatotoxicity* in *Toxicology* 121, 143-153.
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?filters=&orig_db=PubMed&db=PubMed&cmd=Search&term=Toxicology\[jour\]+AND+121\[volume\]+AND+143\[page\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?filters=&orig_db=PubMed&db=PubMed&cmd=Search&term=Toxicology[jour]+AND+121[volume]+AND+143[page])
- [64] Spinazzi S., *Stato attuale e prospettive future della ricerca di nuovi mezzi di contrasto* "La Radiologia Medica", Suppl. 1, No. 5, pp. 49, 1996.
- [65] Niendorf, *Safety of Gadolinium-DTPA: extended clinical experience*, "Magn. Reson Med.", 22, pp. 358-363, 1991
- [66] Wedeking, P., *dose-dependent Biodistribution of [¹⁵³Gd] Gd(acetate)_n in Mice*, "Nuclear Med. Biol.", Vol. 20, No. 5, pp. 679-691, 1993.
- [67] Nota del Ministero Della Sanità del 17-9-1997 sulle reazioni ai mezzi di contrasto iodati e per risonanza magnetica.

- [68] *Reazioni ai mezzi di contrasto iodati e per risonanza magnetica - Guida per i corsi di aggiornamento sulle tecniche rianimatorie d'emergenza*, Università di Padova, ISBN 88-86281-47-1, (<http://www.rad.unipd.it/didattica/Mdc.pdf>)
- [69] Akre BT et al: *Acute cardiotoxicity of gadolinium-based contrast media: findings in isolated rat heart* in *Academic Radiology* 4:283-91, 1997.
- [70] Kimitsuki T, et al: *Gadolinium blocks mechano-electric transducer current in chick cochlear hair cells*, in *Hearing Research* 101:75-80, 1996.
- [71] Mizgerd JP et al: *Gadolinium induces macrophage apoptosis* in *Journal of Leukocyte Biology* 59:189-95, 1996.
- [72] Schwendener, R.A. Liposomes as Carriers for paramagnetic Gadolinium Chelates as Organ specific Contrast Agents for magnetic Resonance Imaging (MRI). *J. Liposome Res.* 4, 837-856 (1994).
- [73] Schwendener, R.A., Liposomes and Immunoliposomes as Carriers for cytostatic Drugs, Magnetic Resonance Contrast Agents, and fluorescent Chelates. *Chimia* 46, 69-77 (1992)
- [74] Schwendener, R.A., Wüthrich, R., Duewell, S., Wehrli, E., and von Schulthess, G.K., A Pharmacokinetic and MR Imaging Study of unilamellar Gadolinium-, Manganese- and Iron-DTPA-stearate Liposomes as Organ specific Contrast Agents. *Investigative Radiology* 25, 922-32 (1990).
- [75] Schwendener, R.A., Wüthrich, R., Duewell, S., Westera, G., von Schulthess, G.K., Small unilamellar Liposomes as Magnetic Resonance Contrast Agents loaded with paramagnetic Mn-, Gd-, and Fe-DTPA-stearate Complexes. *Int. J. Pharmaceutics* 49(3), 249-260 (1989).
- [76] Unger E, Needleman P, Cullis P, Tilcock C. Gadolinium-DTPA liposomes as a potential MRI contrast agent. Work in progress. *Invest Radiol* 1988;23:928-32.
- [77] Matsumura A, Shibata Y, Yamamoto T, Nakagawa K, Yasuda S, Nakajima S, Sakata I, Yoshizawa T, Nose T, *Mn-metalloporphyrin conjugated with Gd-DTPA (Gd-ATN10): tumor enhancement agent for magnetic resonance imaging*, in *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1997 Apr;37(4):327-31.
- [78] http://www.pharmacyclics.com/webpage_templates/tert.php3?page_name=xcytrin
- [79] T.Hashimoto et al., *Magnetic Heat Pumping*, G.V.Brown, U.S.Patent 4,392,356, 12-July-1983 : *Magnetic Refrigeration in the Temperature Range 10K to Room Temperature; the Ferromagnetic Refrigerants*, in *Cryogenics*, 1981(11), 647
- [80] G.A. Miller, N.E. Hertel, B.W. Wehring, and J.L. Horton, *Gadolinium Neutron Capture Therapy*, in *Nuclear Technology*, **103**, (3), 320-331 (1993).
- [81] S. Masunaga, K. Ono, Y. Sakurai, M. Suzuki, M. Takagaki, T. Kobayashi, Y. Kinashi and M. Akaboshi, *Responses of Total and Quiescent Cell Populations in Solid Tumors to*

Boron and Gadolinium Neutron Capture Reaction Using Neutrons with Two Different Energy Spectra, in *Jpn. J. Cancer Res.*, 89 (1998) 81.

[82] K. Tokuuye, N. Tokita, Y. Akine, H. Nakayama, Y. Sakurai, T. Kobayashi and K. Kanda, *Comparison of Radiation Effects of Gadolinium and Boron Neutron Capture Therapy*, in *Strahlenther. Onko.*, 176 (2000) 81-83.

[83] S. Masunaga, K. Ono, Y. Sakurai, M. Suzuki, M. Takagaki, T. Kobayashi, Y. Kinashi and M. Akaboshi, *Behaviors of Cells in Different Proliferative States within Solid Tumors in Boron and Gadolinium Neutron Capture Therapy When Irradiated with Two Different Cadmium Ratio Neutrons*, in *Frontiers in Neutron Capture Therapy*, eds. by M. F. Hawthorne, K. Shelly and R. J. Wiersema (2001) 1343-1350.

[84] Salt Christa, De Stasio G., Schürch S., Gilbert B., Cannara R.C., Casalbore P., Mercanti D., Weinreich R., Kaden T.A, *Novel DNA-Seeking Contrast Agents for Gadolinium Neutron Capture Therapy*, International Society for Neutron Capture Therapy (ISNCT), 10th International Congress on Neutron capture Therapy, NCT Essen 2002

[85] De Stasio Gelsomina, Frazer B.H., Gilbert B., Mercanti D., Casalbore P., Larocca L., Pallini R., Rajesh D., Howard S.P., Fowler J.F., Salt C., Mehta M.P., *Reevaluating GdNCT intranuclear delivery of Gd in glioblastoma cells and tissues*, International Society for Neutron Capture Therapy (ISNCT), 10th International Congress on Neutron capture Therapy, NCT Essen 2002

[86] Fukumori Yoshinobu, Ichikawa H., *Formulation Considerations of Gadolinium Lipid-Nanoemulsion for Intravenous Delivery to Tumor in Neutron-Capture Therapy*, International Society for Neutron Capture Therapy (ISNCT), 10th International Congress on Neutron capture Therapy, NCT Essen 2002

[87] Zhang Tian, Matsumura A., Yamamoto T., Yoshida F., Sakurai Y., Kobayashi T., Ono K., Shimojo N., Nose T., *A Comparison of Two Targeting Compounds (Gd-BOPTA and Gd-DTPA) In In Vivo Gd-NCT Trial*, International Society for Neutron Capture Therapy (ISNCT), 10th International Congress on Neutron capture Therapy, NCT Essen 2002

[88] T. Zhang, A. Matsumura, T. Yamamoto, F. Yoshida, Y. Sakurai, T. Kobayashi, K. Ono and T. Nose, *A comparison of in Vivo Gd-NCT Trial by Using two Targeting Compounds: Gd-BOPTA and Gd-DTPA*, in *Research and Development in Neutron Capture Therapy*, eds. by W. Sauerwein, R. Moss and A. Wittig (2002) 807-812.

[89] T. Zhang, A. Matsumura, T. Yamamoto, T. Nose, H. Kumada and K. Yamamoto, *Current in Vitro NCT Comparison between Two Gd Targeting Compound (Gd-BOPTA and Gd- DTPA)*, ed. by T. Takahashi, *JAERI-Review*, **2002-014** (2002) 467-468.

[90] Autry-Conwell Susan, Bench G., Hou Y., Ueda D., Boggan J., *Microbeam PIXE Imaging of B and Gd Distribution in Cells or Biologic Samples*, International Society for Neutron Capture Therapy (ISNCT), 10th International Congress on Neutron capture Therapy, NCT Essen 2002

[91] Anna Mastrullo, Silvia Palmerini, *Analisi della possibilità di impiegare il Gadolinio nella cura dei tumori attraverso la Neutron Capture Therapy (NCT)*. Università degli Studi di Pisa, Facoltà di Ingegneria, Graduation Thesis in Nuclear Engineering, 2002-2003.

[92] MCNP-4C

[93] Anna Mastrullo, *Microdosimetry in GDNCT*, Third Young Members Neutron Capture Therapy meeting (YMN3), Pisa, November 29th - December 1st 2003

[94] Stalpers L. J.A., Stecher-Rasmussen F., Kok T., Boes J., van Vliet-Vroegindeweij C., Slotman B., Haveman J., *Radiobiology of Gadolinium Neutron Capture Therapy (GdNCT)*, International Society for Neutron Capture Therapy (ISNCT), 10th International Congress on Neutron capture Therapy, NCT Essen 2002

[95] Matsumoto T, *Transport calculations of depth-dose distributions for gadolinium neutron capture therapy* in *Phys Med Biol.* 1992 Jan;37(1):155-62.

[96] Codice DOT-3.5

[97] Masiakowski JT, Horton JL, Peters LJ., *Gadolinium neutron capture therapy for brain tumors: a computer study*, in *Med Phys.* 1992 Sep-Oct;19(5):1277-84.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1435610

[98] Goorley T, Nikjoo H., *Electron and photon spectra for three gadolinium-based cancer therapy approaches*, in *Radiat Res.* 2000 Nov;154(5):556-63.
<http://www.bioone.org/bioone/?request=get-abstract&issn=0033-7587&volume=154&page=556>

[99] Tatsuya Maeda, Katsushi Kagehira, Yoshinori Sakurai, Tooru Kobayashi, Keiji Kanda, Yasuyuki Akine, *Photo-Activation Dose Estimation around Gadolinium Containing Region for GdNCT*, in *Cancer Neutron Capture Therapy*, Y.Mishima (Ed.), Plenum Press, New York, pp. 527-532, 1996.
<http://koken-db.kogaku.kyoto-u.ac.jp/1996/B/NE/96BNE46201.html>

[100] Zhao Y., Song R., Wang X., Liu Y., *A combination of gadolinium and boron compounds for use in Gd-BNCT*, in *Advances in Neutron capture Therapy*, Vol. II, edited by B. Larsson, J. Crawford and R. Weinreich, Elsevier Science, Amsterdam (1997), pp. 451-455.

[101] Zhang Tian, Matsumura A., Yamamoto T., Yoshida F., Sakurai Y., Yamamoto K., Kumada H., Shimojo N., Nose T., *A In Vitro NCT Trial by Using a Combination of Boron and Gadolinium Compounds*, International Society for Neutron Capture Therapy (ISNCT), 10th International Congress on Neutron capture Therapy, NCT Essen 2002

[102] T. Zhang, A. Matsumura, T. Yamamoto, F. Yoshida, Y. Sakurai, H. Kumada, K. Yamamoto and T. Nose, *A combination Use of Boron and Gadolinium Compounds in in Vitro NCT Trial*, in *Research and Development in Neutron Capture Therapy*, eds. by W. Sauerwein, R. Moss and A. Wittig (2002) 819-824.

[103] Culbertson CN, Jevremovic T., *Computational assessment of improved cell-kill by gadolinium-supplemented boron neutron capture therapy*, in *Phys Med Biol.* 2003 Dec 7;48(23):3943-59.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14703168

[104] Hofer, K.G., Biophysical aspects of Auger processes, in *Acta Oncologica*, 39,(6),651-657 (2000)

[105] Gierga DP, Yanch JC, Shefer RE., *An investigation of the feasibility of gadolinium for neutron capture synovectomy*, in *Med Phys.* 2000 Jul;27(7):1685-92.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10947274

[106] Baverstock, K.F., and Charlton, D.E., (editors), *DNA damage by Auger emitters*, Papers presented at a workshop held 17 July, 1987, at Charney Manor, Oxfordshire, England, (Taylor & Francis, New York, 1988).

[107] K. Tokuuye, Y. Akine, T. Kobayashi and K. Kanda, *Assessment of Photon Contributions in Gadolinium Neutron Capture Reaction -- A Preliminary Study*, in *Cancer Neutron Capture Therapy* ed. Y. Mishima, Plenum Publishing Corporation, New York, London, pp. 855 (1996).

[108] Y. Sakurai and T. Kobayashi, *Experimental Verification of the Nuclear Data of Gadolinium for Neutron Capture Therapy*, in *J. Nucl. Sci. Technol.*, **Suppl. 2** (2002) 1294-1297.

[109] Ulianenko Stepan, Klykov S., Matusevich E., Dulin V., Kurachenko Y., *Gadolinium-157 Conversion Electrons Spectrum Experimental Investigations*, International Society for Neutron Capture Therapy (ISNCT), 10th International Congress on Neutron capture Therapy, NCT Essen 2002

[110] G. Daquino, *Impiego del codice MCNP-4A nella BNCT (Boron Neutron Capture Therapy), con particolare riguardo allo sviluppo di un metodo originale per la valutazione della dose da cattura neutronica in base a dati PET*, **Master Degree Thesis in Nuclear Engineering, Pisa University, a.y. 1996-97**

[111] AA.VV., M. Mazzini (Editor), *Studio di fattibilità in Italia della terapia dei gliomi per cattura neutronica da parte del boro 10 (BNCT)*, **DCMN Internal Report, Pisa University, RL 740 (97), 1997;**

[112] N. Cerullo, G. Daquino, *CARONTE. Un sistema informatico originale per il trasferimento automatico di dati PET al codice MCNP-4A*, **DITEC internal Report, Genova University, 1997**

[113] N. Cerullo, G. Daquino, *Tumour and Healthy Tissues Dose Calculation using Monte Carlo Code and PET Information on Boron Distribution in Tissues*, in *Boron Neutron Capture Therapy, Oncological, Radiobiological, Chemical and Radiation Physics Aspects in the BNCT Technique. Present and Future in Italy*, G. Tornielli ed., **Proceedings of INFN, Padova (Italy), February, 24-25, 1998, pp. 55-62;**

[114] N. Cerullo, G. Daquino, *Use of Monte Carlo code in neutrons behaviour simulation in BNCT (Boron Neutron Capture Therapy)*, **Technologies for the New Century, ANS, Nashville (TN), April, 19-23, 1998, pp II-236-243;**

- [115] N. Cerullo, G. Daquino, *CARONTE. A Treatment Planning System Based on Real Macroscopic Boron Distribution and MCNP-4A Code: Results and Discussion*, **Frontiers in Neutron Capture Therapy, Eight International Symposium on Neutron Capture Therapy, La Jolla (CA), Plenum Press, New York, September, 13-18, 1998**
- [116] G. Daquino, *CARONTE: Sistema per la pianificazione del trattamento BNCT (Boron Neutron Capture Therapy) basato su dati PET (Positron Emission Tomography) e sull'uso del codice Monte Carlo MCNP-4A*, Submitted at the **I Silicon Graphics - Cray Award, May 1998**
- [117] J. Esposito, *Sorgenti neutroniche da acceleratore: stato dell'arte per la BNCT. Analisi della possibilità di impiegare una sorgente di neutroni da fusione*, **Master Degree Thesis in Nuclear Engineering, Pisa University, a.y. 1997-98**
- [118] C. Hargel, *Progetto di modifica del reattore R.C.1 dell'ENEA per possibili applicazioni di BNCT*, **Master Degree Thesis in Nuclear Engineering, Pisa University, a.y. 1997-98**
- [119] G. Daquino, L. Muzi, *A PET and MRI-Based Treatment Planning System to evaluate doses related to the real non-uniform boron distribution in the brain*, Submitted at **1st Young Members Neutron Capture Therapy Meeting, September, 8-11, NRG-Petten, 1999;**
- [120] G. Daquino, *Appunti sui contributi all'VIII Simposio Internazionale sulla BNCT di La Jolla relativi alla problematica dei Treatment Planning System*, **DITEC Internal Report, Genova University, DITEC 10, February 1999**
- [121] J. Esposito, *Considerazioni sullo stato dell'arte delle sorgenti neutroniche emerso dall'analisi dei lavori presentati all'VIII Simposio Internazionale sulla BNCT*, **DITEC Internal Report, Genova University, DITEC 11, February 1999**
- [122] V. Giusti, *Sistema acceleratore-amplificatore neutronico sottocritico per la boroterapia*, **Master Degree Thesis in Nuclear Engineering, Pisa University, a.y. 1998-99**
- [123] N. Cerullo, B. Montagnini, G., J. Esposito *Feasibility of a neutron beam, for BNCT application, based on nuclear fusion reactions D-D, D-T*, **Proceedings of "Ninth International Conference on Radiation Shielding, (AESJ), Tsukuba, Ibaraki, (Japan), October 17-22, 1999**
- [124] N. Cerullo, B. Montagnini, V. Giusti, M. Sumini, *Feasibility of a small accelerator driven subcritical reactor for Boron neutron capture therapy application*, **Proceedings of "Ninth International Conference on Radiation Shielding, (AESJ), Tsukuba, Ibaraki, (Japan), October 17-22 1999;**
- [125] J. Esposito, *Proposal of an accelerator driven neutron beam, based on nuclear fusion reactions D-D and D-T in Neutron Capture Therapy*, Submitted at **1st Young Member NCT Meeting", EU Joint Research Center (JRC), Petten, (NL), September, 8-11, 1999;**

- [126] G. Daquino, *The importance of boron distribution in BNCT Treatment Planning System research. BDTPS (upgrade of CARONTE) code: a first attempt at a solution*, **NT JRC-Petten (NL) (in collaboration with DIMNP, Pisa University), January 2000**
- [127] N. Cerullo, B. Montagnini, J. Esposito, V. Giusti, F. Mattioda, R. Varone, *Spectrum Shaping of accelerator based neutron beams for BNCT*, Submitted at the **International Workshop on Neutron Field Spectrometry in Science, Technology and Radiation Protection**", Pisa, June, 4-8, 2000;
- [128] S. Agosteo, G. Curzio, F. Derrico, R. Tinti, *Characterization of an Accelerator-based Neutron Source for BNCT versus Beam Energy*, Submitted at the **International Workshop on Neutron Field Spectrometry in Science, Technology and Radiation Protection**" Pisa, June, 4-8, 2000
- [129] N. Cerullo, B. Montagnini, G. Daquino, J. Esposito, V. Giusti, *Recent BNCT Activity performed by Pisa calculation group*, Submitted at **The 9th International Symposium on Neutron Capture for Therapy for Cancer**", Osaka (Japan), October, 2-6, 2000
- [130] G. Curzio, G. Gambarini, G. Rosi, R. Rosa, F. Garbellini, *Dose profiling by means of TL dosimetres, in phantom exposed in neutron fields: separation of various dose contributions*, Submitted at **The 9th International Symposium on Neutron Capture for Therapy for Cancer**", Osaka (Giappone), 2-6 Ottobre 2000
- [131] N. Cerullo, G. Curzio, G. Daquino, F. Mariani *Use of Monte Carlo method in support to medical applications of radiations*, Submitted at the **International Conference on "Advanced Monte Carlo for Radiation Physics, Particle Transport Simulation and Application"**, Lisbon (Portugal), October 23-26 2000
- [132] S. Agosteo, N. Cerullo, G. Gambarini, G. Rosi, R. Tinti, *Relazione sull'VIII International Symposium on Neutron Capture Therapy for Cancer tenutosi a La Jolla, California, dal 13 al 18 Settembre 1998* " **(to be published)**;
- [133] N. Cerullo, J. Esposito, *Progettazione di un canale di irraggiamento per la terapia da cattura neutronica (NCT) basata su un nuovo tipo di generatore di neutroni di concezione originale*, **DITEC Internal Report, Genova University, DITEC 15, 2001**;
- [134] G. Curzio, *Physical and methodological Aspect*, Submitted at **BNCT, BNCT, Boron Neutron Capture Therapy: state of the art**, Torino, February, 17, 2001
- [135] B. Montagnini, N. Cerullo, J. Esposito, V. Giusti, F. Mattioda, R. Varone, " *Neutron Sources for BNCT*", Submitted at **BNCT, Boron Neutron Capture Therapy: state of the art**, Torino, February, 17, 2001
- [136] N. Cerullo, G. Daquino, L. Muzi, *Treatment planning system used in BNCT*, Submitted at **BNCT, BNCT, Boron Neutron Capture Therapy: state of the art**, Torino, February 17 2001
- [137] Soltys RA, *Summary of preclinical safety evaluation of gadoteridol injection*, in *Invest Radiol.* 1992 Aug;27 Suppl 1:S7-11.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1506157

- [138] Fritz T, Unger E, Wilson-Sanders S, Ahkong QF, Tilcock C., *Detailed toxicity studies of liposomal gadolinium-DTPA*, in *Invest Radiol*. 1991 Nov;26(11):960-8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1835967
- [139] Kanal E, Shellock FG., *Safety manual on magnetic resonance imaging contrast agents*, Lippincott-Raven Healthcare, Cedar Knolls, NJ, 1996.
- [140] Nelson KL, Gifford LM, Lauber-Huber C, Gross CA, Lasser TA., *Clinical safety of gadopentetate dimeglumine*, in *Radiology* 1995;2:439-443.
- [141] Niendorf H, Dinger J, Haustein J, Cornelius I, Alhassan A, Clauss W., *Tolerance data of Gd-DTPA: a review*, in *Eur J Radiol* 1991;13:15-20.
- [142] Oksendal A, Hals P., *Biodistribution and toxicity of MR imaging contrast media*, in *J Magnetic Reson Imaging* 1993;3:157-65.
- [143] Omohundro J, Elderbrook M, Ringer T., *Laryngospasm after administration of gadopentetate dimeglumine*, in *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 1992;1:729-30.
- [144] Runge VM, Wells JW., *Update: safety, new applications, new MR agents*, in *Topics in Magnetic Resonance Imaging* 1995;7:181-195.
- [145] Runge VM, Parker JR., *Worldwide clinical safety assessment of gadoteridol injection: an update*, in *Eur Radiol* 1997;7(Suppl 5):243-245.
- [146] Salonen O., *Case of anaphylaxis and four cases of allergic reaction following Gd-DTPA administration*, in *J Comput Assist Tomogr* 1990;14:912-3.
- [147] Shellock F, Hahn P, Mink J, Itskovich E., *Adverse reactions to intravenous gadoteridol*, in *Radiology* 1993;189:1-2.
- [148] Takebayashi S, Sugiyama M, Nagase M, Matsubara S., *Severe adverse reaction to IV gadopentetate dimeglumine*, in *Am J Roentgenol* 1993;160:659.
- [149] Tardy B, Guy C, Barral G, Page Y, Ollagnier M, Bertrand C., *Anaphylactic shock induced by intravenous gadopentetate dimeglumine*, in *Lancet* 1992; 339:494.
- [150] Tishler S, Hoffman J., *Anaphylactoid reactions to IV gadopentetate dimeglumine*, in *Amer J Neurorad* 1990;11:1167.
- [151] Weiss K., *Severe anaphylactoid reaction after IV Gd-DTP*, in *Magnetic Resonance Imaging* 1990;8:817-8.
- [152] Witte R, Anzai L., *Life threatening anaphylactoid reaction after intravenous gadoteridol administration in a patient who had previously received gadopentetate dimeglumine*, in *Amer J Neurorad* 1994;15:523-4.
- [153] Thomsen HS, Almen T, Morcos SK, *Gadolinium-containing contrast media for radiographic examinations: a position paper*, in *Eur Radiol*. 2002 Oct;12(10):2600-2605.

Epub 2002 Aug 16.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12271402

[154] Alicia T. Tatham, H. Nakamura, E.C. Wiener, Y. Yamamoto, *Relaxation properties of a dual-labeled probe for MRI and neutron capture therapy*, in *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 42, Issue 1 (1999), Pages 32-36.

<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/abstract/62500521/ABSTRACT>

[155] J. Stepanek. Personal Communication to Tim Goorley, "Spectrum of Gadolinium-158 and its dosimetry in water and brain." July 1999.

[156] C.K.C. Wang, M. Sutton, T.M. Evans, and B.H. Laster, "A microdosimetric study of $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ and $^{157}\text{Gd}(n,\alpha)$ reactions for neutron capture therapy". In *Proceedings of 6th Int. Radiopharmaceutical Dosimetry Symposium*, **1**. May 7-10, 1996 Gatlinburg, TN. 336-344

[157] Tatjana Jevremovic, Christopher N. Culbertson, Kristen Wangerin, Yu Liu, Daniel Mundy, *The COG Monte Carlo Assessment of Boron and Gadolinium Neutron Capture Therapy for Application in Breast Cancer*, ICRS-10, Funchal, Madeira Island, Portugal, May 9-14, 2004

[158] Akine Y, Tokita N, Tokuyue K, Satoh M, Kobayashi T, Kanda K., *Electron-equivalent dose for the effect of gadolinium neutron capture therapy on the growth of subcutaneously-inoculated Ehrlich tumor cells in mice*, in *Jpn J Clin Oncol* 1993;23:145–148

[159] Eric J. Bernhard, James B. Mitchell, Dennis Deen, Monika Cardell, David I. Rosenthal, and J. Martin Brown, *Re-Evaluating Gadolinium(III) Texaphyrin as a Radiosensitizing Agent*, in *Cancer research* 60, 86–91, January 1, 2000

[160] Tomalia, D.A., Baker, H., Dewald, J.R., Hall, M., Kallos, G., Martin, S., Roeck, J., Ryder, J. & Smith, P. (1985) *A new class of polymers: Starburst- dendritic macromolecules*. *Polym. J.* **17**, 117–132.

[161] Hawker, C.J. & Fréchet, J.M.J. (1990) *Preparation of polymers with controlled molecular architecture. A new convergent approach to dendritic macromolecules*. *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 7638–7647.

[162] Barbara Klajnert and Maria Bryszewska, *Dendrimers: properties and applications*, in *Acta Biochimica Polonica*, vol 48 No. 1/2001, 199-208.

[163] Hawthorne, M.F. (1993) *The role of chemistry in the development of boron neutron capture therapy of cancer*. *Angew. Chem., Int. Edn.* **32**, 950–984.

[164] Barth, R.F., Adams, D.M., Soloway, A.H., Alam, F. & Darby, M.V. (1994) *Boronated starburst dendrimer-monoclonal antibody immunoconjugates: Evaluation as a potential delivery system for neutron capture therapy*. *Bioconjug. Chem.* **5**, 58–66.

- [165] Liu, L., Barth, R.F., Adams, D.M., Soloway, A.H. & Reisefeld, R.A. (1995) *Bispecific antibodies as targeting agents for boron neutron capture therapy of brain tumors*. *J. Hematotherapy* **4**, 477–483.
- [166] Capala, J., Barth, R.F., Bendayam, M., Lauzon, M., Adams, D.M., Soloway, A.H., Fenstermaker, R.A. & Carlsson, J. (1996) *Boronated epidermal growth factor as a potential targeting agent for boron neutron capture therapy of brain tumors*. *Bioconjug. Chem.* **7**, 7–15.
- [167] Bourne, M.W., Margerun, L., Hylton, N., Campion, B., Lai, J.J., Derugin, N. & Higgins, C.B. (1996) *Evaluation of the effects of intravascular MR contrast media (gadolinium dendrimer) on 3D time of flight magnetic resonance angiography of the body*. *J. Magn. Reson. Imaging* **6**, 305–310.
- [168] David I. Rosenthal, Pamela Nurenberg, Carlos R. Becerra, Eugene P. Frenkel, David P. Carbone, Bert L. Lum, Richard Miller, Julie Engel, Stuart Young, Dale Miles, and Markus F. Renschler, *A Phase I Single-Dose Trial of Gadolinium Texaphyrin (Gd-Tex), a Tumor Selective Radiation Sensitizer Detectable by Magnetic Resonance Imaging*, in *Clinical Cancer Research*, Vol. 5, 739–745, April 1999
- [169] Kathrin W. Woodburn, *Intracellular Localization of the Radiation Enhancer Motexafin Gadolinium Using Interferometric Fourier Fluorescence Microscopy*, in *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Vol. 297, No. 3, 888–894 (2001), available online at <http://jpet.aspetjournals.org>
- [170] Miller RA, Woodburn K, Fan Q, Renschler MF, Sessler JL and Koutcher JA (1999) *In vivo animal studies with gadolinium (III) texaphyrin as a radiation enhancer*, in *Int J Rad Oncol Biol Phys* **45**:981–989
- [171] Young SW, Qing F, Harriman A, Sessler JL, Dow WC, Mody TD, Hemmi GW, Hao Y and Miller RA (1996) *Gadolinium(III) texaphyrin: a tumor selective radiation sensitizer that is detectable by MRI* in *Proc Natl Acad Sci USA* **93**:6610–6615.
- [172] Sessler, J. L., Mody, T. D., Hemmi, G. W., and Lynch, V. *Synthesis and structural characterization of lanthanide (III) texaphyrins* in *Inorganic Chem.*, **32**: 3175–3187, 1993.
- [173] *Gadolinium Texaphyrin Investigator's Brochure*. Sunnyvale, CA: Pharmacyclics, Inc., 1995.
- [174] Young, S. W., Sidhu, M. K., Qing, F., Miller, H. H., Neuder, M., Zanassi, G., Mody, T. D., Hemmi, G., Dow, W., and Mutch, J. D. *Preclinical evaluation of gadolinium (III) texaphyrin complex: a new paramagnetic contrast agent for magnetic resonance imaging* in *Invest. Radiol.*, **29**: 330–338, 1994.
- [175] Barth R.F., Soloway A.H., Fairchild R.G., Brugger R.M., *Boron neutron capture therapy for cancer*, in *Cancer*, **70** (12), 2995–3007 (1992).
- [176] Shelly K., Feakes, D. A., Hawthorne M.F., Schmidt P.G., Kirsch T.A., Bauer W.F., *Model studies directed toward the boron neutron-capture therapy of cancer: Boron delivery to murine tumours with liposomes*, in *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* **89**, 9039–9043 (1992)

- [177] Barbet J., Machy P., Leserman L.D., *Monoclonal antibody covalently coupled to liposomes: Specific targeting to cells*, in *Journal of Supramolecular Structure and Cellular Biochemistry* 16, 243-252 (1981).
- [178] Straubinger R.M., Papahadjopoulos D., Hong K., *Endocytosis and intracellular fate of liposomes using pyranine as a probe*, in *Biochemistry* 29, 4929-4939, 1990.
- [179] Yanagie H., Tomita T., Kobayashi H., Fujii Y., Takahashi T., Hasumi K., Nariuchi H., *Application of boronated anti-cea immunoliposome to tumour cell growth inhibition in in vitro coron neutron capture therapy model*, in *British Journal of Cancer Research* 29, 522-526, 1990.
- [180] Nicola Cerullo, Domenico Bufalino, Juan Esposito, Anna Mastrullo, Lanfranco Muzi, Silvia Palmerini, *Preliminary design of a Gd NCT neutron beam based on compact D-T neutron source*, ICRS-10, Funchal, Madeira Island (Portugal), May 9-14, 2004
- [181] Coirault, C., Sauviat, M.-P., Chemla, D., Pourny, J.-C. & Lecarpentier, Y. (1999) The effects of gadolinium, a stretch-sensitive channel blocker, on diaphragm muscle. *Eur. Respir. J.* 14, 1297-1303.
- [182] Fernando, K. & Barritt, G. (1995) Characterisation of the divalent cation channels of the hepatocyte plasm membrane receptor-activated Ca^{2+} inflow system using lanthanide ions. *Biochim. Biophys. Acta.* 1268, 97-106.
- [183] Mlinar, B. & Enyeart, J. (1993) Block of current through T-type calcium channels by trivalent metal cations and nickel in neural rat and human cells. *J. Physiol. Lond.* 469, 639-652.
- [184] Tsien, R., Lipscombe, D., Madison, D., Bley, K. & Fox, A. (1988) Multiple types of neuronal calcium channels and their selective modulation. *Trends Neurosci.* 11, 431-438.
- [185] Vaccari, A., Saba, P., Mocci, I. & Ruiiu, S. (1999) Lanthanides stimulate (3H) tyramine binding in the rat striatum. *Neurosci. Lett.* 261, 49-52.
- [186] Wadkins, T., Benz, J. & Briner, W. (1998) The effect of lanthanum administration during neural tube formation on the emergence of swimming behavior. *Metal Ions Biol. Med.* 5, 168-171.
- [187] Sakurai Y., Kobayashi T., Experimental Verification of the Nuclear Data of Gadolinium for Neutron Capture Therapy, *Journal of Nuclear Science and Technology*, Supplement 2, p. 1294-1297 (August 2002)
- [188] Menapace E *et al* 1982 pjef-22/Gd-157:1 64-GD-157 NEA RCOM-JUN82.
- [189] Briesmeister J 1997 MCNP—a general Monte Carlo N-particle transport code, version 4B *LA-12625-M* Los Alamos National Laboratory
- [190] Zhang T ed altri, “Comparison of Gadobenate Dimeglumine and Gadopentetate Dimeglumine: A Study of MR Imaging and Inductively Coupled Plasma Atomic Emission

Spectroscopy in Rat Brain Tumors ” , America Journal of Neuroradiology, 23: 15-18 (January 2002)

[191] Bantsar A. et al. S. *Cluster of Ionization at Nanometre Targets in Propane – Experiments with Jet Counter*. Radiat. Prot. Dosim. in press. (2004)

[192] Cesari V. et al. *Nanodosimetry Measurements with an Avalanche Confinement TEPC*. Rad. Prot. Dosim.99, 337-342 (2002).

[193] De Nardo L. et al. *Ionisation-cluster Distributions of α - Particles in Nanometric Volumes of Propane: Measurements and Calculations*. Radiat. Environ Biophys 41. 235-256 (2002)

[194] Farahmand M. et al. *Microdosimetric responses of a TEPC based on GEM to 8.5 kV X-rays down to 140 nm simulated site sizes*. To be published in IEEE Trans. Nucl. Sc. (2004)

[195] Grosswendt B. *Recent Advances of Nanodosimetry*. Radiat. Prot. Dosim. in press. (2004)

[196] Grosswendt B. et al. *Experimental Equivalent Cluster-size Distributions in Nanometric Volumes of Liquid Water*. Radiat. Prot. Dosim. in press. (2004)

[197] Lesimple M. et al. *Reconstruction of Cluster Distributions at 100% Detection Efficiency for a Track-nanodosimetric Counter Through a Bayesian Analysis*. Radiat. Prot. Dosim. (2004)

[198] Pszona S. et al. *A New Method for Measuring Ion Clusters Produced by Charged Particles in Nanometre Track Sections of DNA Size*. Nucl. Instrum. Methods A 447, 601-607 (2000).

[199] Burn K.W., Casalini L., Martini S., Mazzini M., Nava E., Petrovich C., Rosi G., Sarotto M., Tinti R., *An epithermal facility for treating brain gliomas at the TAPIRO reactor*, Applied Radiation and Isotopes, 61 (2004) 987-991

[200] <http://www.upc.edu/inte/downloads/penEasy.htm>

[201] W.S. Snyder, M.R. Ford, G.G. Warner, and H.L. Fisher Jr., “*Estimates for absorbed fractions for monoenergetic photon sources uniformly distributed in various organs of a heterogeneous phantom*,” *Journal of Nuclear Medicine*, **Suppl. 3**, (Pamphlet 5), 47 (1969).

[202] E. Nava et al., *Monte Carlo Optimisation of a BNCT Facility for Treating Brain Gliomas at the TAPIRO Reactor*, Radiation Protection Dosimetry (2005), Vol. 116, No. 1-4, pp. 475-481.

[203] K.W. Burn et al., *Final Design and Construction Issues of the TAPIRO Epithermal Column*, Proceedings of ICNCT-12 (Advances in Neutron Capture Therapy 2006), edited by Y. Nakagawa, T. Kobayashi, H. Fukuda.

- [204] N. Cerullo, J. Esposito, " *Progettazione di un canale di irraggiamento per la terapia da cattura neutronica (NCT) basata su un nuovo tipo di generatore di neutroni di concezione originale*", Atti del DITEC, Università di Genova, DITEC 15, 2001;
- [205] B. Montagnini, N. Cerullo, J. Esposito, V. Giusti, F. Mattioda, R. Varone, " *Neutron Sources for BNCT*", Presentato al BNCT, Radioterapia per cattura neutronica del boro: stato dell'arte, Torino, 17 Febbraio 2001;
- [206] Francesc Salvat, José M. Fernández-Varea, Josep Sempau, *PENELOPE-2006: A Code System for Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport*, Workshop Proceedings, Barcelona, Spain, 4-7 July 2006, Nuclear Energy Agency, OECD, NEA Doc. No. 6222 (2006). ISBN 92-64-02301-1
- [207] D.B. Pelowitz, " *MCNPX User's Manual, version 2.5.0*", Los Alamos National Laboratory, LA-CP-05-0369 (April 2005)
- [208] X-5 Monte Carlo Team, " *MCNP – A General Monte Carlo Code N-Particle Transport Code, Version 5*". LA-UR-03-1987, Los Alamos National Laboratory, April 24, 2003 (Revised 10/3/05).
- [209] L. L. Carter, R.A. Schwartz, " *MCNP Visual Editor Computer Code Manual*", for VISED version 19K, (released November 2005).
- [210] V. McLane, Ed., " *ENDF-102: Data Formats and Procedures for the Evaluated Nuclear Data File ENDF-6*" Brookhaven National Laboratory report BNL-NCS-44945 – 01/04-Rev. (April 2001),
- [211] R. E. MacFarlane, D. W. Muir, " *The NJOY Nuclear Data Processing System*", Los Alamos National Laboratory, LA-12740-M (1994).
- [212] Salvat F., Fernandez-Varea J. M., Acosta E., Sempau J., *PENELOPE, A Code System for Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport*, Proceedings of a Workshop/Training Course, OECD/NEA 5-7 November 2001, NEA/NSC/DOC (2001) 19. ISBN: 92-64-18475-9
- [213] Perkins S.T., Cullen D.E., " *ENDL Type Formats for the LLNL Evaluated Atomic Data Library, EADL, for the Evaluated Electron Data Library, EEDL, and for the Evaluated Photon Data Library, EPDL*," Lawrence Livermore National Laboratory, Livermore, California, UCRL-ID-117796 (July 1994).
- [214] D. E. Cullen, " *Program RELAX, A Code Designed to Calculate Atomic Relaxation Spectra of X-Rays and Electrons*," Lawrence Livermore National Laboratory, Livermore, California, UCRL-ID-110438 (March 1992).
- [215] T. Kibédi, T.W. Burrows, M.B. Trzhaskovskaya, C.W. Nestor, Jr., *BRICC Program Package v. 2.0*, The Australian National University, ANU-P/1684 (December 2005)
- [216] Kawrakow I., Rogers D.W.O., *The EGSnrc Code System: Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport*, National Research Council of Canada, NRCC Report PIRS-701, Nov 7, 2003

- [217] Hirayama H., Namito Y., Bielayev A.F., Wilderman S.J., Nelson W.R., *The EGS5 code System*, SLAC report number SLAC-R-730, KEK report number: 2005-8.
- [218] Fasso A., Ferrari A., Ranft J., Sala P.R., *FLUKA: a multi-particle transport code*, CERN-2005-10 (2005), INFN/TC_05/11, SLAC-R-773
- [219] Agostinelli S., Allison J., Amako K., Apostolakis J., Araujo H., Arce P., Asai M., Axen D., Banerjee S., Barrand G. *et al.*, GEANT4 - a simulation toolkit, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, Volume 506, Issue 3, 1 July 2003, Pages 250-303.
- [220] Butts J.J., Katz R., *Theory of RBE for heavy ion bombardment of dry enzymes and viruses*, *Radiat. Res.* 1967: 30; 855-871.
- [221] Ito A., Calculation of double strand break probability of DNA for low LET radiations based on track structure analysis. *Nuclear and Atomic Data for Radiotherapy and Related Radiobiology*, International Atomic Energy Agency, IAEA, Vienna 1987.
- [222] Uehara S., Nikjoo H., Goodhead D.T., Cross-sections for water vapour for the Monte Carlo electron track structure code from 10 eV to the MeV region, *Phys. Med. Biol.* 1993: 38; 1841-1858.
- [223] Uehara S., Nikjoo H., *Monte Carlo simulation of water radiolysis for low-energy charged particles*, *Journal of Radiation Research*, Vol. 47 (2006) , No. 1 69-81
- [224] Paretzke H.G., Radiation track structure theory. Kinetics of Nonhomogeneous Processes, Freeman G.R. (ed), 89-170. *John Wiley and Sons, New York*. 1987
- [225] Dingfelder M., Hantke D., Inokuti M., Paretzke H.G., Electron inelastic-scattering cross sections in liquid water, *Radiat. Phys. Chem.*, 1998: 53; 1-18.
- [226] Terrissol M., Beaudre A., Simulation of space and time evolution of radiolytic species induced by electrons in water, *Radiat. Prot. Dosim.*, 1990: 31; 171-175
- [227] Zaider M., Brenner D.J. Wilson W.E., The applications track calculations to Radiobiology 1. Monte Carlo simulation of proton tracks, *Radiat. Res.* 1983: 95; 231-247
- [228] Tomita H., Kai M., Kusama T., Ito A., Monte Carlo simulation of physicochemical processes of liquid water radiolysis – The effects of dissolved oxygen and OH scavenger., *Radiation Environmental Biophysics* 1997: 36; 105-116
- [229] Humm J.L., Howell R.W., Rao D.V., Dosimetry of Auger –electron-emitting radionuclides: Report No. 3 of AAPM Nuclear Medicine Task Group No. 6, *Med. Phys.* 21 (12), December 1994.
- [230] Snyder, W. S., Ford, M. R., Warner, G. G., *et al.* Estimates of absorbed fractions for monoenergetic photon sources uniformly distributed in various organs of a heterogeneous phantom. MIRD Pamphlet No. 5. (Society of Nuclear Medicine) (1969).
- [231] Kramer, R., Zankl, M., Williams, G., *et al.* The calculation of dose from external photon exposures using reference human phantoms and Monte Carlo methods. Part I:

The male (ADAM) and female (EVA) adult mathematical phantoms. GSF-Bericht-S-885. (Gesellschaft für Strahlenund Umweltforschung) (1982).

[232] Jones DG, Wall BF. Organ doses from medical X-ray examinations calculated using Monte Carlo techniques. National Radiological Protection Board, NRPB-R186. London: HMSO, 1985.

[233] Cristy, M., and Eckerman, K. F. Specific absorbed fractions of energy at various ages from internal photon sources. ORNL/TM-8381/Volumes I-VII. (Oak Ridge National Laboratory) (1987).

[234] Stabin, M., Watson, E., Cristy, M., *et al.* Mathematical models and specific absorbed fractions of photon energy in the nonpregnant adult female and at the end of each trimester of pregnancy. ORNL/TM-12907. (Oak Ridge National Laboratory) (1995).

[235] Kobayashi H., Kawamoto S., Saga T., Sato N., Ishimori T., Konishi J., Ono K., Togashi K., Brechbiel M.W., Avidin-dendrimer-(1B4M-Gd)₂₅₄: A Tumor-Targeting Therapeutic Agent for Gadolinium Neutron Capture Therapy of Intraperitoneal Disseminated Tumor Which Can Be Monitored by MRI, *Bioconjugate Chem.* 2001, 12, 587-593

[236] Zhang T., Matsumura A., Yamamoto T., Yoshida E., Nose T., Shimojo N. "Comparison of Gadobenate Dimeglumine and Gadopentetate Dimeglumine: A Study of MR Imaging and Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy in Rat Brain Tumors", *America Journal of Neuroradiology*, 23: 15-18 (January 2002)

[237] Salvat F., A. Jablonski and C.J. Powell (2005), "*ELSEPA-Dirac partial-wave calculation of elastic scattering of electrons and positrons by atoms, positive ions and molecules*", *Comput. Phys. Commun.* 165, 157-190.

[238] De Stasio G., Rajesh D., Ford J.M., Daniels M.J., Erhardt R.J., Frazer B.H., Tyliczszak T., Gilles M.K., Conhaim R.L., Howard S.P., Fowler J.F., Estève F., Mehta M.P., 2006, *Motexafin-Gadolinium Taken Up In vitro by at least 90% of Glioblastoma Cell Nuclei*, *Clin Cancer Re*; 12(1) January 1, 2006

[239] Endo K., Shibata,, Yoshida H., Nakai K., Yamamoto T., Matsumura A., Ishii K., Sakai T., Sato T., Oikawa M., Arakawa K., Kumada H., Yamamoto K, Analysis of Intracellular Distribution of Boron and Gadolinium in 9L Sarcoma Cells Using a Single-Ended Accelerator (Micro PIXE). ISNCT-11

[240] De Stasio G., Gilbert B., Frazer B.H., Pallini R., Larocca L.M., Mercanti D., Casalbore P., *Method of using gadolinium neutron capture to treat cancers*, U.S. Patent. 6770020 B2, 2004 Aug 3rd

[241] Gelsomina De Stasio, Deepika Rajesh, Patrizia Casalbore, Matthew J. Daniels, Robert J. Erhardt, Bradley H. Frazer, Lisa M. Wiese, Katherine L. Richter, Brandon R. Sonderegger, Benjamin Gilbert, Sebastien Schaub, Rachel J. Cannara, John F. Crawford, Mary K. Gilles, Tolek Tyliczszak, John F. Fowler, Luigi M. Larocca, Steven P. Howard, Delio Mercanti, Minesh P. Mehta and Roberto Pallini, "*Are gadolinium contrast agents suitable for gadolinium neutron capture therapy?*", *Neurological Research*, 2005, Volume 27, June, pp 387-398, W. S. Maney & Son Ltd

- [242] Woodburn KW. *Intracellular localization of the radiation enhancer motexafin gadolinium using interferometric Fourier fluorescence microscopy*. J Pharmacol Exp Ther 2001;297:888–94.
- [243] Tokuyue , K., Tokita, N., Akine, Y., Nakayama, H., Sakurai, Y., Kobayashi, T., and Kanda, K. (2000) Comparison of radiation effects of gadolinium and boron neutron capture reactions. *Strahlenther. Onkol.* 176, 81-83.
- [244] Zhang T., Matsumura A., Yamamoto T., Yoshida E., Nose T., Shimojo N. "Comparison of Gadobenate Dimeglumine and Gadopentetate Dimeglumine: A Study of MR Imaging and Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy in Rat Brain Tumors" , America Journal of Neuroradiology, 23: 15-18 (January 2002)
- [245] Fowler JF, Kinsella TJ. The limiting radiosensitisation of tumours by S-phase sensitisers. Br J Cancer 1996; 74 (Suppl. XXVII): S294–S296
- [246] Stalpers L, Stecher-Rasmussen F, Kok T, et al. *Radiobiology of gadolinium neutron capture therapy*. In: Sauerwein S, Moss R, Wittig A, eds, *Research and Development in Neutron Capture Therapy*, Bologna, Italy: Monduzzi, 2002: pp. 825–830
- [247] Pupa Gilbert (G. De Stasio), Minesh P. Mehta, Francois Esteve, *Method to treat neoplasms via gadolinium stereotactic synchrotron radiation*, U.S. Patent. 0225268 A1, 2007 Sep 27th
- [248] Hubbell JH. *Photon cross sections attenuation coefficients, and energy absorption coefficients from 10 keV to 100 GeV*. NSRDS-NBS 29. Gaithersburg (MD): National Bureau of Standards; 1969.
- [249] Hubbell, J.H. (1982), *Photon Mass Attenuation and Energy-Absorption Coefficients from 1 keV to 20 MeV*, Int. J. Appl. Radiat. Isot. **33**, 1269-1290.
- [250] Storm, E. and Israel, H.I. (1970), Photon Cross Sections from 1 keV to 100 MeV for Elements Z = 1 to Z = 100, Nucl. Data Tables A **7**, 565-681.
- [251] Seltzer, S.M. (1993), Calculation of Photon Mass Energy-Transfer and Mass Energy-Absorption Coefficients, Rad. Res. **136**, 147-170.
- [252] Berger, M.J. and Hubbell, J.H. (1987), XCOM: Photon Cross Sections on a Personal Computer, NBSIR 87-3597.
- [253] A Comprehensive Comparison of CEPXS/ONELD Calculations of Dose Enhancement with the Co-60 Data Set of Wall and Burke. By J.C. Garth, LK.L. Critchfield and J.R. Turinetti (PHillips Laboratory, Kirtland AFB) and D.E. Beutler (Sandia National Laboratories), IEEE Transact. Nuclear Science Vol. 43, No. 6, p. 2731, December 1996.
- [254] ASTM Practice E666-97, "Standard Practice for Calculating Absorbed Dose from Gama or X-Radiation".

- [255] High-Energy Extension of the Semi-empirical Model for Energy Deposition at Interfaces, by J.C. Garth, IEEE Transact. Nucl. Science, Vol. NS-28, No. 6, page 4145, December 1981.
- [256] Burke E.A. and Garth J.C., *An Algorithm for Energy Deposition at Interfaces*, IEEE Transact. Nucl. Science, Vol. NS-23, No. 6, page 1838, December 1976.
- [257] <http://physics.nist.gov/PhysRefData/>
- [258] Armstrong T.W. and Chandler K.C.: *Stopping Powers and Ranges for Muons, Charged Pions, Protons, and Heavy Ions*, Nucl. Instrum. Methods 113, 313-314 (1973)
- [259] Armstrong T.W. and Chandler K.C.: *SPAR, A Fortran Program for Computing Stopping Powers and Ranges for Muons, Charged Pions, Protons, and Heavy Ions*, ORNL-4869 (May 1973)
- [260] Ziegler J.F. et al., SRIM 2006: <www.srim.org>.
- [261] <http://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/PSTAR.html>
- [262] <http://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/ASTAR.html>
- [263] Attix. F. H.. *Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosemetry*. John Wiley and Sons, New York. 1986
- [264] ICRU Report 51, *Quantities and Units in Radiation Protection Dosimetry*, International Commission for Radiation Units and Measurements (ICRU), 1993
- [265] ICRU Report 49, *Stopping Powers and Ranges for Protons and Alpha Particles*, International Commission for Radiation Units and Measurements (ICRU), 1993.
- [266] ICRU Report 36, *Microdosimetry*, International Commission for Radiation Units and Measurements (ICRU), 1983.
- [267] ICRU Report 33, *Radiation Quantities and Units*, International Commission for Radiation Units and Measurements (ICRU), 1980. (Sostituito nel 1993 dal Rapporto ICRU 51).
- [268] ICRU Report 40, *The Quality Factor in Radiation Protection*, International Commission for Radiation Units and Measurements (ICRU), 1986.
- [269] ICRP Publication 60, *1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*, Annals of the ICRP Volume 21/1-3, International Commission on Radiological Protection, ISBN-13: 978-0-08-041144-6, ISBN-10: 0-08-041144-4, Year: 1991
- [270] ICRP Publication 26, *1977 Recommendations of the ICRP*, Annals of the ICRP, vol 1 No 3. (1977).

- [271] ICRP Publication 92 "*Relative Biological Effectiveness (RBE), Quality Factor (Q), and Radiation Weighting Factor (w_R)*", Elsevier, publication date: NOV-2003, ISBN-13: 978-0-08-044311-9, ISBN-10: 0-08-044311-7
- [272] Paretzke, H. G. (1988) *Radiation Track Structure Theory* in Kinetics of Nonhomogeneous Processes. G.R. Freeman, Ed., John Wiley & Sons, New York
- [273] Michalik, V. (1991) *Particle track structure and its correlation with radiobiological end-point* Phys. Med. Biol. **36**, 1001
- [274] Zhang, C.X., Liu, X.W., Li, M.F. and Luo, D.L. (1994) *Numerical calculation of the radial distribution of dose around the path of a heavy ion* Radiat. Prot. Dosim. **52**, 93
- [275] Waligórski, M.P.R., Hamm, R.N. and Katz R. (1986) *The radial distribution of dose around the path of a heavy ion in water* Nucl. Tracks Radiat. Meas. **11**, 309
- [276] Katz, R. (1978) Track structure theory in radiobiology and radiation detection, Nucl. Track Detect. **52**, 11
- [277] Waligórski M.P.R (1988) *A model of heavy ion detection in physical and biological systems* Report No 1396/PL, Institute of Nuclear Physics, Kraków, Poland.
- [278] Horowitz, Y.S. (1984) *Thermoluminescence and Thermoluminescent Dosimetry* (Boca Raton, Florida: CRC Press)
- [279] Geiss, O.B., Kraemer, M. and Kraft, G. (1998) *Efficiency of thermoluminescent detectors to heavy charged particles*. Nucl. Instr. Meth. B **142**, 592
- [280] Paganetti, H., Olko, P., Kobus, H., Becker, R., Schmitz, T., Waligórski, M.P.R., Filges, D., Müller-Gärtner, H.W. (1997) *Calculation of Relative Biological Effectiveness for Proton Beams Using Biological Weighting Functions*, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. **37**, 719
- [281] Rossi, H.H. and Rosenzweig, W. (1955) *A device for the measurements of dose as a function of specific ionization*. Radiology **64**, 404
- [282] Ziegler, J.F. (1977). *Helium: Stopping Powers and Ranges in all Elemental Matter*. Vol. 4 of *The Stopping and Ranges of Ions in Matter* (Pergamon Press, New York).
- [283] Ziegler, J.F., Biersack, J.P. and Littmark, U. (1985). *The Stopping and Range of Ions in Solids*. Vol. 1 of *The Stopping and Ranges of Ions in Matter* (Pergamon Press, New York).
- [284] Bethe, H. A. "Quantenmechanik der Ein- und Zweielektronenprobleme." Handbuch der Physik, Vol. 24-1. Berlin: Springer 1933
- [285] Goodhead, D. T. (1999), Comparison and assessment of electron cross sections Monte Carlo track structure codes. Radiat. Res., **152**, 202-213.

- [286] Uehara, S., Nikjoo, H., and Goodhead, D. T. (1992), Cross-sections for water vapour for the Monte Carlo electron track structure code from 10 eV to the MeV region. *Phys. Med. Biol.*, **37**, 1841-1858.
- [287] Moccia, R. (1964), One-center basis set SCF MO's. III. H₂O, H₂S, and HCl. *J. Chem. Phys.*, **40**, 2186-2192.
- [288] Slater, J.C. (1960). In *Quantum Theory of Atomic Structure*. McGraw-Hill Ed. Vol. **2**, New York.
- [289] Hara, S. (1967), *The Scattering of Slow Electrons by Hydrogen Molecules*. *J. Phys. Soc. Japan*, **22**, 710-718.
- [290] Champion, C. (2003), *Theoretical cross sections for electron collisions in water: structure of electron tracks*. *Phys. Med. Biol.* **48**, 2147-2168
- [291] Champion C., *Moving from Organ Dose to Microdosimetry: Contribution of the Monte Carlo Simulations*, Brazilian Archives of Biology and Technology, Vol.48, Special : pp. 191-199, October 2005, ISSN 1516-8913
- [292] Green, A. E. S., and Stolarski R. S. (1972), *Analytic models of electron impact excitation cross sections*. *Journal of atmospheric and terrestrial physics*, **34**, 1703-1717.
- [293] Compton, R. N., and Christophorou, L. G. (1967), *Negative-ion formation in H₂O and D₂O*. *Phys. Rev.*, **154**, 110-116.
- [294] Capra R., Francis Z., Incerti S., Montarou G., Moretto Ph., Nieminen P., Pia M.G., Geant4 Simulation of Very Low Energy Electromagnetic Interactions, Spenvi & Geant4 Workshop – Leuven, Belgium, 3-7 October 2005
- [295] Stewart R D, Wilson W E, McDonald J C and Strom D J, *Microdosimetric properties of ionizing electrons in water: a test of the PENELOPE code system*, 2002 *Phys. Med. Biol.* **47** 79-88
- [296] Hugtenburg R.P., Chaoui Z. and Pattison J.E., *Microdosimetric event distributions in sub-cellular volumes with a general purpose Monte Carlo code*, in Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, Volume 580, Issue 1, 21 September 2007, Pages 157-160 Proceedings of the 10 th International Symposium on Radiation Physics - ISRP 10
- [297] Clarkson. *A note on the depth doses in fields of irregular shape*. *Br. J. Radiol.*, 14:265, 1941.
- [298] Armstrong D I. *Computer programs for treatment planning and treatment dose prescription*. Technical report, Christchurch Public Hospital, Christchurch, New Zealand, 1980.
- [299] Milan J and Bentley R E. *The storage and manipulation of radiation dose data on a small digital computer*. *Br. J. Radiol.*, 47:115, 1974.

- [300] Tremewan R N, Peters T M, Bones P, and Tait J J. *Computed tomography in radiotherapy treatment planning*. Australasian Radiology, 32(1):50–56, 1988.
- [301] Tremewan R N, Mentink B R, and Pinchin D A. *Integration of CT images into radiotherapy treatment planning using a Commodore Amiga personal computer*. Medical and Biological Engineering and Computing, 27(3):325–327, 1989.
- [302] Werner B L, Khan F M, and Deibel F C. *A model for calculating electron beam scattering in treatment planning*. Med. Phys., 9(2):180–187, 1982.
- [303] Graham I D, Murray D C, Hoban P W, and Round W H. *Transputer radiotherapy computations*. In *4th Proceedings Australian Transputer and OCCAM Group*, Canberra, 1991.
- [304] Wessol D.E., Wemple C.A., Wheeler F.J., Cohen M.T., Rossmeier M.B., Cogliati J.J. - *SERA: Simulation Environment for Radiotherapy Applications, User's manual, version 1C0*, <http://www.cs.montana.edu/~bnct>, 1999
- [305] González S.J., Santa Cruz G.A., Kiger W.S. III, Goorley J.T., Palmer M.R., Busse P.M., Zamenhof R.G. – *NCTPlan, the new PC version of MacNCTPlan: Improvements and Verification of BNCT Treatment Planning System*, In: Sauerwein W., Moss R., Wittig A., *Research and Development in Neutron Capture Therapy*, pp. 145-151, Monduzzi Editore, 2002
- [306] N. Cerullo, G.G. Daquino, L. Muzi, J. Esposito, “*Developent of a treatment planning system for BNCT based on positron emission tomography data - preliminary results*”, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B, 213C, 637-640, (2003)
- [307] Cerullo N, Daquino G G 2001 CARONTE. A Treatment Planning System Nased on Real Macroscopic Boron Distribution and MCNP-4^a Code: Results and Discussion, *Frontiers in Neutron Capture Therapy: Proc. 8th International Symposium on Neutron Capture Therapy (La Jolla, CA, USA, 13-18 September 1998)*, Plenum Press, New York, Vol. 1, pp. 225-230
- [308] Daquino G G, Cerullo N, Mazzini M, Moss R, Muzi L 2004 BDTPS: the BNCT treatment planning system jointly developed at DIMNP and JRC/IE *Proc. of Int. Workshop on Neutron Capture Therapy: state of the art (Pisa, Italy, 28 November 2003)* ed M Mazzini (Pisa, Edizioni Plus) pp 55-63
- [309] Cerullo N, Daquino G.G., Bufalino D., *PET and MRI based treatment planning systems: a methodology for a realistic evaluation of the dose and fluence distributions in BNCT and in GdNCT*, Journal of Physics: Conference Series **41** (2006) 203–211
- [310] N. Cerullo, J. Esposito, G.G. Daquino, *Spectrum shaping assessment of accelerator-based fusion neutron sources to be used in BNCT treatment*, Nuc. Instr. and Meth. B, 213C, 641-645, (2003);
- [311] N. Cerullo, J. Esposito, K.N. Leung., S. Custodero, *An irradiation facility for boron neutron capture therapy application based on a radio frequency driven D-T neutron source and a new beam shaping assembly*, Rev. Sci. Instr., 73(10), 3614-3618, (2002)

- [312] Auterinen I. et.al. " *Metamorphosis of a 35 year –old TRIGA Reactor into a modern BNCT Facility*" Frontiers in Neutron Capture Therapy–Vol.I 267-275 Kluwer Academic/Plenum Publishers–2001 ISBN 0-306 46422-X
- [313] Sempau J., penEasy README FILE, version 2006-08-01, Universitat Politècnica de Catalunya
- [314] W.S. Snyder, M.R. Ford, G.G. Warner, and H.L. Fisher Jr., "Estimates for absorbed fractions for monoenergetic photon sources uniformly distributed in various organs of a heterogeneous phantom," *Journal of Nuclear Medicine*, **Suppl. 3**, (Pamphlet 5), 47 (1969).
- [315] Imahori Y, Ueda S, Ohmori Y, Kusuki T, Ono K, Fujii R, Ido T 1998 *J. Nucl. Med.* **39(2)**, 325-333
- [316] Liu H. B, Greenberg D. D., Capala J., An Improved Neutron Collimator for Brain Tumor Irradiations in Clinical Boron Neutron Capture Therapy, *Medical Physics* 23 (12) (1996), 2051-2061.
- [317] Gambarini, G., Gomarasca, G., Pecci, A., Pirola, L., Marchesini, R. and Tomatis, S. 1999 Three-dimensional determination of absorbed dose by spectrophotometric analysis of ferrous-sulphate agarose gel. *Nucl. Instr. and Meth.* **A422**, 643-648
- [318] Gambarini G., Birattari C., Colombi C., Pirola L., and Rosi G. 2002 Fricke-gel dosimetry in Boron Neutron Capture Therapy. *Radiat. Prot. Dosim.* **101**, 419-422
- [319] Gambarini, G., Colli, V., Gay, S., Petrovich, C., Pirola, L., Rosi, G. 2000 In-phantom imaging of all dose components in boron neutron capture therapy (BNCT) by means of gel dosimeters. *Appl. Radiat. Isot.* **53**, 765-772
- [320] Gambarini, G., Colli, V., Cortesi, M., Danesi, U., Gay, S., Rosa, R., Rosi, G. 2004 Combined utilisation of ^{10}B and ^{157}Gd in NCT. Physical measurements. *11th World Congress on Neutron Capture Therapy, October 11-15, 2004, Boston, USA*
- [321] Burn K. W., Colli V., Curzio G., d'Errico F., Gambarini G., Rosi G. and Scolari L. 2004 Characterisation of the TAPIRO BNCT epithermal facility. *Radiat. Prot. Dosim.* **110**, 645-649
- [322] Stepanek J, Radiation Spectrum of ^{158}Gd and radial dose distribution. In *Advances in Neutron Capture Therapy 2* (B. Larsson, J. Crawford and R. Weinreich, Eds.), Excerpta Medica, Int. Cong. Series 1132, Elsevier, Amsterdam, 1997
- [323] <http://www.nndc.bnl.gov/ensdf/>
L'ultimo aggiornamento del Data Base, mantenuto dal National Nuclear Data Center presso il Brookhaven National Laboratory, è del 20 dicembre 2007 (16218 files relativi a 3030 nuclidi).
- [324] Wang C. K. C., Sutton M., Evans T. M. and Laster B. H., A microdosimetric study of $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ and $^{157}\text{Gd}(n,\gamma)$ reactions for neutron capture therapy. In *Proceedings of the Sixth International Radiopharmaceutical Dosimetry Symposium* (A. T. Stelsen, M. G. Stabin and R. B. Sparks, Eds.), pp. 336–344. Report ORISE 99-0164, Oak Ridge Institute for Science and Education, Oak Ridge, TN, 1999.

- [325] Sheino I., Khokhlov V., Kulakov V., Zaitsev K., Estimation of neutron kerma in biological tissue containing boron and gadolinium compounds for neutron capture therapy, International Symposium on Boron Neutron Capture Therapy, July 7-9, 2004, Novosibirsk, Russia.
- [326] Tuli J. *Evaluated Nuclear Structure Data File - A Manual For Preparation Of Data Sets*, Report BNL-NCS-51655} (March 1983)
- [327] Tuli J., *Evaluated Nuclear Structure Data File - A Manual For Preparation Of Data Sets*, Report BNL-NCS-51655-Rev.87(April 1987)
- [328] Tuli J, *Evaluated Nuclear Structure Data File*, ICRM , Paris (1995)
- [329] Tuli J, *Evaluated Nuclear Structure Data File*, Intl. Symp. on Radionuclide Metrology and its Applications, Paris, (5/95) Abstract p10.
- [330] Tuli J, *Evaluated Nuclear Structure Data File*, Nuclear Instruments and Methods **A369**, 506 (1996)
- [331] Tuli J, *Evaluated Nuclear Structure Data File and the Nuclear Data Program*, Bulletin of Am Phys Soc **44**, #1, 262 (1999)
- [332] Tuli J, *Evaluated Nuclear Structure Data File - A Manual*, Formal Report BNL-NCS-51655-02-Rev (2001)
- [333] "Nuclear Data for Neutron and Proton Radiotherapy and for Radiation Protection", ICRU-63 Report, *International Commission on Radiation Units and Measurements*"(2000)
- [334] Chadwick M B, Barschall H H, Caswell R S, DeLuca, Jr. P M, Hale G M, Jones D T L, MacFarlane R E, Meulders J-P, Schrewe U J, Schuhmacher H, Wambersie A and Young P G, A consistent set of neutron kerma coefficients from thermal to 150 MeV for biologically important materials. *Med. Phys.* 26 (1999) 974-991
- [335] ICRU Report 46, *Photon, Electron, Proton and Neutron Interaction Data for Body Tissues*, International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU), 1992
- [336] Charlton, D.E., and Sephton, R. (1991), 'A Relationship Between Microdosimetric Spectra and Cell Survival for High-LET Irradiation,' *Int. J. Radiat. Biol.*, Vol. 59, 447-457.
- [337] Solares, G.R., and Zamenhof, R.G. (1992), 'A New Approach to the Microdosimetry of Neutron Capture Therapy,' *Trans. Am. Nucl. Soc.*, Vol. 65, 153-155.
- [338] Chanana A.D., *Boron Neutron Capture Therapy of Glioblastoma Multiforme at the Brookhaven Medical Research Reactor*, A Phase I/II Study, FDA IND 43317 Protocol 4, Brookhaven National Laboratory (1996)
- [339] Nias A.H.W., *An Introduction of Radiobiology*, John Wiley & Sons, New York, New York (1990)

- [340] Park S., Lee J.K., Lee C. Development of a Korean adult male computational phantom for internal dosimetry calculation, in *Radiation Protection Dosimetry* 2006 121(3):257-264; doi:10.1093/rpd/ncl042
- [341] Lee Chooonsik, Lee Choonik, Lodwick D. and Bolch W. E., *Nurbs-based 3-D Anthropomorphic Computational Phantoms for Radiation Dosimetry Applications*, in *Radiat Prot Dosimetry*.2007; 0: ncm277v1-6
- [342] Weibo Li. *Iodine-125 induced DNA strand breakage: Contribution of different physical and chemical radiation action mechanism*. PhD thesis, Technische Universität München, 2002.
- [343] Nikjoo, Charlton, Goodhead, *Monte Carlo track structure studies of energy deposition and calculation of initial DSB and RBE*, in *Ad. Space Res.* 1994 Oct; 14(10):161-80.
- [344] Boudaiffa B., Cloutier P., Hunting D., Huels M.A. et Sanche L., *Resonant Formation of DNA Strand Breaks by Low-Energy (3 to 20eV) Electrons*. *Science* **287**, 1658-1660 (2000).
- [345] Bethe, H. A. (1930). Zur Theorie des Durchgangs schneller Korpuskularstrahlen durch Materie, *Ann. d. Physik* **5**, 325.
- [346] Bethe, H. A. (1932). Bremsformel für Elektronen relativistischer Geschwindigkeit, *Z. Phys.* **76**, 293.
- [347] Sternheimer, R. M. (1952). The density effect for the ionization loss in various materials, *Phys. Rev.* **88**, 851.
- [348] Sternheimer, R. M., Seltzer, S. M., and Berger, M.J. (1982). Density effect for the ionization loss of charged particles, *Phys. Rev.* **B26**, 6067
- [349] Seltzer, S. M. and Berger, M. J. (1985). Bremsstrahlung spectra from electron interactions with screened atomic nuclei and orbital electrons, *Nucl. Instr. Meth.* **B12**, 95.
- [350] <http://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/ESTAR.html>
- [351] Bufalino D., Cerullo N., Colli V., Gambarini G., Rosi G., *Gadolinium dosimetry, a problematic issue in the neutron capture therapy. Comparison between experiments and computational simulations*, 2006 *J. Phys.: Conf. Ser.* **41** 195-202 doi:10.1088/1742-6596/41/1/019
<http://www.iop.org/EJ/abstract/1742-6596/41/1/019>
- [352] Berger, M.J., Hubbell, J.H., Seltzer, S.M., Chang, J., Coursey, J.S., Sukumar, R., and Zucker, D.S. (2005), *XCOM: Photon Cross Section Database* (version 1.3). [Online] Available: <http://physics.nist.gov/xcom> [2007, December 26]. National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD.
- [353] Berger, M.J. and Hubbell, J.H., "XCOM: Photon Cross Sections on a Personal Computer," NBSIR 87-3597, National Bureau of Standards (former name of NIST), Gaithersburg, MD (1987)

- [354] Berger, M.J. and Hubbell, J.H., "NIST X-ray and Gamma-ray Attenuation Coefficients and Cross Sections Database," NIST Standard Reference Database 8, Version 2.0, National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD (1990).
- [355] Pinelli T., Zonta A., Altieri S., Barni S., Braghieri A., Pedroni P., Bruschi P., Chiari P., Ferrari C., Fossati F., Nano R., Tata S. N., Prati U., Ricevuti G., Roveda L., Zonta C. TAOOrMINA: From the first Idea to the Application to the Human Liver, Research and Development in Neutron Capture Therapy pp 1065-1072 Edited by Sauerwein W., Moss R., Wittig A., Monduzzi Editore (2002).
- [356] Allen B. J., Wallace S. A. and Carolan M. G., Can epithermal boron neutron capture therapy treat primary and metastatic liver cancer?, *Advances in Neutron Capture Therapy* . Volume I, Medicine and Physics, 118-121 (1997).
- [357] Nievaart V. A., Moss R. L., Kloosterman J. L., Van der Hagen T. H. J. J., van Dam H., Sauerwein W., Witting A., Malagó M., Feasibility study for the extra-corporal treatment of liver cancer by BNCT at the HFR Petten, *Proceedings of the of the Eleventh World Congress on Neutron Capture Therapy* October 11-15, (2004).
- [358] Kotiluoto P. and Auterinen I., MCNP study for epithermal neutron irradiation of an isolated liver at the Finnish BNCT facility, *Applied Radiation and Isotopes* 61, 781-785, (2004).
- [359] Horenstein AL, Crivellin F, Funaro A, Said M, Malavasi F. Design and scaleup of downstream processing of monoclonal antibodies for cancer therapy: from research to clinical proof of principle. *J Immunol Methods* 275 (1-2):99-112 (2003).
- [360] Pastorino F., Brignole C., Marimpietri D., Sapra P., Moase E. H., Allen T. M. and Ponzoni M., Doxorubicin-loaded Fab' fragments of anti-disialoganglioside immunoliposomes selectively inhibit the growth and dissemination of human neuroblastoma in nude mice, *Cancer Res.* **63** (2003) 86–92.
- [361] Brignole C., Marimpietri D., Gambini C., Allen T. M., Ponzoni M. and Pastorino F., Development of Fab' fragments of anti-GD(2) immunoliposomes entrapping doxorubicin for experimental therapy of human neuroblastoma, *Cancer Lett.* **197** (2003) 199–204.
- [362] Pastorino F., Brignole C., Di Paolo D., Nico B., Pezzolo A., Marimpietri D., Pagnan G., Piccardi F., Cilli N., Longhi R., Ribatti D., Corti A., Allen T.M., Ponzoni M. - Targeting liposomal chemotherapy via both tumor cell-specific and tumor vasculature-specific ligands potentiates therapeutic efficacy - *CANCER RESEARCH*, Vol. 66 (2006), Pagg. 10073-10082
- [363] Guibal E., *Prog. Polym. Sci.* 30 (2005) 71–109
- [364] Basudam A., Sarmishtha M., *Prog. Polym. Sci.* 29 (2004) 699–766
- [365] Illum L., *Pharmaceutical Research*, 15 (1998) 1326-1331
- [366] Dyer A.M., Hinchcliffe M., Watts P., Castile J., Jabbal-Gill I., Nankervis R., Smith A., Illum L., *Pharmaceutical Research*, 19 (2002) 998-1008

- [367] ICRP Publication 103, *The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*, Annals of the ICRP Volume 371/2-4, International Commission on Radiological Protection, Elsevier ISBN-13: 978-0-70-203048-2, ISBN-10: 0-70-203048-1, Year: 2007
- [368] ICRP Publication 58, *RBE for deterministic effects*. ICRP, Ann. ICRP Vol. 20 (4), 1989
- [369] NCRP, 1990. *The Relative Biological Effectiveness of Radiations of Different Quality*. NCRP Report No. 104. National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, MD.
- [370] International Atomic Energy Agency, Atomic and Molecular Data for Radiotherapy and Radiation Research, IAEA-TecDOC-799 (May 1995), ISSN 1011-4289.
- [371] Fano U., Ann. Rev. Nucl. Sei. 13 (1963) 1.
- [372] Fano U., in Charged Particle Tracks in Solids and Liquids, (Adams G.E., Bewlwy O.K., Boag J.W., Eds.), Institute of Physics, Conference Series No. 8, London (1970) p. 1.
- [373] Fano U., in Radiation Biology, Vol. 1, (Hollander A., Ed.), McGraw-Hill, New York, (1954) p. 1.
- [374] Spencer L.V., Phys. Rev. 98 (1955) 1597.
- [375] Berger M.J., in Methods in Computational Physics, Vol. 1, (Alder B., Fernbach S., Rotenberg M., Eds.), Academic Press, New York (1963) p. 135.
- [376] Boag J.W., in Advances in Radiation Research, Vol. 1, (DUplan J.F., Chapiro A., Eds.), Gordon and Breach, New York (1973) p.9.
- [377] Boag J.W., in Progress and Problems in Contemporary Radiation Chemistry (Proc. of the 10th Czechoslovak Ann. Meeting on Radiât. Chem., Mariánské Lázně, Czechoslovakia, June 22-25, 1970) Vol. 1 (Teplý J. et al, Eds.), Academy of Science, Prague (1971) p.19.
- [378] Hart E.J., Platzman R.L., in Mechanisms in Radiobiology Vol. I (Errera M., Forssberg A., Eds.), Academic Press, New York (1961) p.93.
- [379] Platzman R.L., in Radiation Research: Proceedings of the 3rd International Congress, Cortina d'Ampezzo, Italy (Silini, G., Ed.), Wiley, New York (1967) p.20.
- [380] Mozumder A., in Advances in Radiation Chemistry Vol. 1 (Burton M. and Magee J.L., Eds.), Wiley (1969) p.1.
- [381] Mozumder A., Magee J.L., Radiât. Res. 28 (1966) 203.
- [382] Caswell R.S., Coyne J.J., Radiât. Res. 52 (1972) 448.
- [383] Caswell R.S., Coyne J.J., Randolph M.L., Radiât. Res. 83 (1980) 217.

- [384] Voltz R., in Progress and Problems in Contemporary Radiation Chemistry, (Proc. of the 10th Czechoslovak Ann. Meeting on Radiât. Chem., Mariánské Lázně, Czechoslovakia, June 22-25, 1970) Vol. 1 (Teply J. *et al*, Eds.), Academy of Science, Prague (1971) p.45, 139.
- [385] Brandt W., Ritchie R.H., in Physical Mechanisms in Radiation Biology, (Cooper R.D., Wood R.W., Eds.), Technical Information Center, US Atomic Energy Commission, Oak Ridge, TN (1974) p.20.
- [386] Inokuti M., Applied Atomic Collision Physics, Vol. 4, Academic Press, New York (1983) p. 179.
- [387] Lea D.E., Actions of Radiations on Living Cells, University Press, Cambridge (1946).
- [388] Katz R., Sharma S.C., Homayoonfar M., in Topics in Radiation Dosimetry, Radiation Dosimetry Supplement I, (Attix F.H., Ed.), Academic Press, New York (1972) p.317.
- [389] Katz R., Kobetich E.J., Phys. Rev. 186 (1969) 344.
- [390] Katz R., Kobetich E.J, in Charged Particle Tracks in Solids and Liquids, (Adams G.E., Bewlwy O.K., Boag J.W., Eds.), Institute of Physics, Conference Series No. 8, London (1970) p. 109.
- [391] Kaplan, Lg., Miterev, A.M., Adv. Chem. Phys. 68 (1987) 257.
- [392] Paretzke H.G., in Advances in Radiation Protection and Dosimetry, (Thomas, R.H., Perez-Mendez, V., Eds.), Plenum Press, New York (1980) p.51.
- [393] Zerby C.D., in Methods in Computational Physics, Vol. 1, (Alder, B., Fernbach, S., Rotenberg, M., Eds.), Academic, New York (1963) p.89.
- [394] Grosswendt B., in Eighth Symposium on Microdosimetry, (Booz, J., Ebert, H.G., Eds.), EUR 8395, Commission of the European Communities, Luxembourg (1982) p.79.
- [395] Grosswendt, B., Waibel, E., Nucl. Instr. Meth. 155, (1978) 145.
- [396] Hamm, R.N., Wright, H.A., Ritchie, R.H., Turner, J.E., Turner, T.P., in Fifth Symposium on Microdosimetry, (Booz, J., Ebert, H.G., Smith, B.G.R., Eds.), Report EUR 5454, Commission of the European Communities, Luxembourg (1976)p.1037.
- [397] Turner, I.E., Paretzke, H.G., Hamm, R.N., Wright, H.A., Ritchie, R.H., *Radiât. Res.* 92 (1982) 47.
- [398] Wright, H.A., Turner, I.E., Hamm, R.N., Ritchie, R.H., Magee, J.L., Chatterjee, A., in Eighth Symposium on Microdosimetry, (Booz, J., Ebert, H.G., Eds.), EUR 8395, Commission of the European Communities, Luxembourg (1982) p.101.
- [399] Ritchie, R.H., Hamm, R.N., Turner, I.E., Wright, H.A., in Sixth Symposium on Microdosimetry, (Booz, J., Ebert, H.G., Eds.), Report EUR 6064, Harwood Academic Publishers, London (1978) p.345.

- [400] Ito A., in Monte Carlo Transport of Electrons and Photons, (Jenkins T., Nelson W., Rindi A., Eds.), Plenum Press, New York (1988) p.361.
- [401] Kaplan, I.G., Sukhonosov, V. Ya., Radiât. Res. 127 (1991) 1.
- [402] Nelson, W.R., Hirayama, H., Rogers, D.W.O., The EGS4 Code System, Stanford Linear Accelerator Center report, SLAC-265 (1985).
- [403] Paretzke H.G., Simulation von Elektronenspuren im Energiebereich 0,01-10 keV in Wasserdampf, Report GSF 24/88, GSF Neuherberg, Munich (1988).
- [404] Paretzke H.G., in Kinetics on Nonhomogeneous Processes, (Freeman G.R., Ed.), Wiley, New York (1987) p. 89.
- [405] Terrissol M., Beaudre A., Radiât. Prot. Dosim., 31 (1990) 175.
- [406] Uehara, S., Nikjoo, H., Goodhead, D.T., Phys. Med. Biol., 38 (1993) 1841.
- [407] Wilson, W.E., Paretzke, H.G., in Fourth Symposium on Microdosimetry, (Booz, J., Ebert, H.G., Eickel, R., Waker, A., Eds.), Report EUR 5122, Commission of the European Communities, Luxembourg (1974) p.13.
- [408] Toburen, L.H., Wilson, W.E., in Radiation Research: Proceeding of the 6th Int. Congress, (Okada, S., Imanura, M., Terashima, T., Yamaguchi, H., Eds.), Japan Association of Radiation Research, Tokyo (1979) p.80.
- [409] Toburen L.H., Phys. Rev. A3 (1971).
- [410] Toburen, L.H., Wilson, W.E., J. Chem. Phys. 60 (1977) 5202.
- [411] Zaider, M., Brenner, D.J., Radiât. Res. 100 (1984) 213.
- [412] Zaider, M., Brenner, D.J., Radiât. Res. 100 (1984) 245.
- [413] Paretzke H.G., in Fourth Symposium on Microdosimetry, (Booz, J., Ebert, H.G., Eickel, R., Waker, A., Eds.), Report EUR 5122, Commission of the European Communities, Luxembourg (1974) p. 141.
- [414] Paretzke, H.G., Berger, M., in Sixth Symposium on Microdosimetry, (Booz J., Ebert H.G., Eds.), Report EUR 6064, Harwood Academic Publishers, London (1978) p.749.
- [415] Goodhead D.T., in The Dosimetry of Ionizing Radiation, Vol. II, (KÄSE, K.R., BJÄRNGÅRD, B.E., ATTIX, F.H., Eds.), Academic Press, Orlando (1987) p.1.
- [416] Charlton, D.E., Goodhead, D.T., Wilson, W.E., Paretzke, H.G., Radiât. Prot. Dosim. 13 (1985) 123.
- [417] Nikjoo, H., Goodhead, D.T., Charlton, D.E., Paretzke, H.G., Phys. Med. Biol. 34 (1989) 691.

- [418] Nikjoo, H., Goodhead, D.T., Charlton, D.E., Paretzke, H.G., *Int. J. Radiât. Biol.* 60 (1991) 739.
- [419] Nikjoo, H., Terrissol, M., Hamm, R.N., Turner, J., Uehara, S., Paretzke, H.G., Goodhead, D.T., *Radiât. Prot. Dosim.* (in press).
- [420] Paretzke, H.G., Turner, I.E., Hamm, R.N., Wright, H.A., Ritchie, R.H., *Radiât. Res.* 127 (1991) 121.
- [421] Goodhead, D.T., Nikjoo, H., *Int. J. Radiât. Biol.* 55 (1989) 513.
- [422] Goodhead D.T., *Int. J. Radiât. Biol.* 56 (1989) 623.
- [423] Goodhead, D.T., Thacker, J., Cox, R., *Int. J. Radiât. Biol.* 63 (1993) 543.
- [424] Goodhead D.T., *Int. J. Radiât. Biol.* 65 (Jan. 1994).
- [425] Goodhead D.T., Charlton D.E., Wilson W.E., Paretzke H.G., in *Radiation Protection: Fifth Symposium on Neutron Dosimetry*, (Schraube H., Burger G., Booz J.J., Eds.), Report EUR 9762, Commission of the European Communities, Luxembourg (1985) p. 57.
- [426] Pruppers, M.J.M., Leenhouts, H.P., Chadwick, K.H., *Radiât. Prot. Dosim.* 31 (1990) 185
- [427] Hansen, J.W., Olsen, K.J., *Radiât. Res.* 97 (1984) 1.
- [428] Cox R., Masson W.K., *Int. J. Radiât. Biol.* 36 (1979) 149.
- [429] Wilson, W.E., Paretzke, H.G., *Radiât. Res.* 81 (1980) 326.
- [430] Henss S., *Biophysikalisches Modell zur Induktion Dizentrischer Chromosomen durch Ionisierende Strahlung*, Dissertation, Technische Universität, München (1991).
- [431] Henss, S., Paretzke, H.G., in *Biophysical Modelling of Radiation Effects*, (Chadwick, K.H., Moschini, G., Varma, M.N., Eds.), Adam Hilger, Bristol (1992) p. 69.
- [432] Long K.A., Paretzke H.G., Müller-Plathe F., Diercksen G.H.F., *J. Chem. Phys.* 91 (1989) 1569.
- [433] Long K.A., Paretzke H.G., *J. Chem. Phys.* 95 (1991) 1049.
- [434] Charlton, D.E., Humm, J.L., *Int. J. Radiât. Biol.* 53 (1988) 353.
- [435] Millar, B.C., Sapora, O., Fielden, E.M., Lovelock, P.S., *Radiât. Res.* 86 (1981) 506.
- [436] Boye, E., Kirsch, R.E., *Int. J. Radiât. Biol.* 37 (1980) 119.
- [437] Mark, F., Becker, U., Herak, J.N., Schulte-Frohlinde, D., *Radiât. Environm. Biophys.* 28 (1989) 81.

- [438] Von Sonntag C., The Chemical Basis of Radiation Biology, Taylor & Francis, London (1981).
- [439] Holley W.R., Chatterjee A., in The Early Effects of Radiation on DNA, (Fielden E.M., O'Neill P., Eds.), NATO ASI Series (1991) p. 195.
- [440] Wright, H.A., Hamm, R.N., Turner, J.E., Howell, R.W., Rao, D.V., Sastry, K.S.R., Radiât. Prot. Dosim., 31 (1990) 59.
- [441] Pomplum E., "A new DNA target model for track structure calculations and its first application to I-125 Auger electrons," Int. J. Radiat. Biol. 59, 625-642 (1991).
- [442] Kalos M.H., Whitlock P.A., Monte Carlo Methods Vol. I: Basics. Wiley and Sons, New York (1986).
- [443] Nikjoo H., Uehara S., in Proc. DOE Workshop on Monte Carlo Methods in Track Structure, 27-29 April 1993, Irvine, California (in press).
- [444] Hamm R.N., Turner J.E., Ritchie R.H., Wright H.A., Radiât. Res. 104 (1985) S20.
- [445] Terrissol M., Méthode de simulation du transport des électrons d'énergies comprises entre 10 eV et 30 keV. Thesis no 839 UPS Toulouse (1978).
- [446] J. Esposito, *Studio di una sorgente neutronica da fusione per la BNCT basata su un acceleratore compatto a bassa tensione e su originali materiali traslatori di spettro*, Tesi di dottorato in Ingegneria Nucleare (XIV ciclo), Università di Pisa, a.a. 2001-2002
- [447] J. Stepanek, A Program to determine the radiation spectra due to a single atomic-subshell ionization by a particle or due to the deexcitation or decay of radionuclides, Computer Physics Communications, vol. 106, Issue 3, pp.237-257 (11/1997), Elsevier.
http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TJ5-3SPXR05-P&_user=10&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&_view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=e84cb961dccbd892baa5a1eca95a5b1a

GLOSSARIO

AD – Advantage Depth
ADDR – Advantage Depth Dose Rate
ANL – Argonne National Laboratory
ASTAR – Alpha particle – STopping-power and Range tables
BBB – Brain-Blood Barrier
BDTPS – Boron Distribution Treatment Planning System
BMRR – Brookhaven Medical Research Reactor
BNCT – Boron Neutron Capture Therapy
BNL – Brookhaven National Laboratory
BPA – Borophenylalanine
BSH – Borocaptate Sodium
CPE – Charged particle equilibrium
CSDA – Continuous Slowing Down Approximation
CT – Computed Tomography
DIMNP – Dipartimento di Ingegneria Meccanica, Nucleare e della Produzione
DNA – Deoxyribonucleic acid
DSB – Double Strand Breaks
DTPA – diethylenetriaminepentaacetic acid
EADL – Evaluated Atomic Data Library
ENSDF – Evaluated Nuclear Structure Data File
ESTAR – Electrons – STopping-power and Range tables
FAX – Ferrous-Sulphate Agarose Xylenol
FOM – Figure of Merit
Gd-BOPTA – gadolinium benzyloxypionictetraacetate
Gd-DOTA – gadolinium-tetraazacyclododecanetetraacetic acid
Gd-DTPA – gadolinium salt of diethylenetriaminepentaacetic acid
GdNCT – Gadolinium Neutron Capture Therapy
Gd-TeX – Motexafin Gadolinium
GBM – Glioblastoma Multiforme
IAEA – International Atomic Energy Agency
IC – Internal Conversion
ICNCT – International Congress on Neutron Capture Therapy
ICRP – International Commission on Radiological Protection
ICRU – International Commission on Radiological Units
INEEL – Idaho National Engineering and Environmental Laboratory
INL – Idaho National Laboratory
ISNCT – International Symposium on Neutron Capture Therapy
KERMA – Kinetic Energy Released per unit Mass
LANL – Los Alamos National Laboratory
LET – Linear Energy Transfer
LLNL – Lawrence Livermore National Laboratory
LQ – Linear Quadratic Model
MC – Monte Carlo
MCNP – Monte Carlo N Particle Code
MEPHISTO – Microscope à Emission de PHotoélectrons par Illumination Synchrotronique de Type Onduleur”
MGd – Motexafin Gadolinium
MIT – Massachusetts Institute of Technology

MoAbs – Monoclonal Antibodies
MOCA – MOnTe CARlo Track Structure Simulation Code
MRI – Magnetic Resonance Imaging
NCRP – National Council on Radiation Protection and Measurements
NCT – Neutron Capture Therapy
NCTPlan – Neutron Capture Treatment Planning
NIST – National Institute of Standards and Technology
NOREC – New Oak Ridge Electron Code
OER – Oxygen Enhancement Ratio
OREC – Oak Ridge Electron Transport Code
PDF – Probability density function
PARTRAC – Particle Tracks Biophysical Simulation Code
PENELOPE – PENetration and Energy LOss of Positrons and Electrons).
PET – Positron Emission Tomography
PSTAR – Protons – STopping-power and Range tables
RBE – Relative Biological Effectiveness
RMN – Risonanza Magnetica Nucleare
SERA – Simulation Environment for Radiotherapy Applications
SPHINX – Spectromicroscope for Photoelectron Imaging of Nanostructures with X-rays.
SSB – Single Strand Breaks
TD – Therapeutic Depth
TLD – Thermoluminescent Detecyor
TNT – Tumor Necrosis Therapy
TPS – Treatment Planning System
TR – Therapeutic Ratio
TT – Treatment time
VOV – Variance of variance